

Aus der Klinik für Innere Medizin  
Bereich Endokrinologie & Diabetologie  
Bereichsleiter: Prof. Dr. Dr. Peter H. Kann  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,  
Standort Marburg

Hypophysenbeteiligung, Knochendichte, Lebensqualität und  
Körperzusammensetzung bei Patienten mit  
Multipler Endokriner Neoplasie Typ 1

Inaugural-Dissertation zur Erlangung  
des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der  
Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt

von  
Jennifer Klüsener  
aus Achim

Marburg, 2011

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am: 13.12.2011

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. Dr. P.H. Kann

Korreferent: Prof. Dr. A. Steinmetz

<b>Inhalt.....</b>	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Patienten und Methoden .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1 Patienten .....</b>	<b>4</b>
<b>2.2 Untersuchungen und Testverfahren .....</b>	<b>5</b>
2.2.1 Hypophysenbeteiligung .....	5
2.2.1.1 Basale Hormonparameter .....	5
2.2.1.1.1 Thyreotrope Achse .....	5
2.2.1.1.2 Corticotrope Achse .....	8
2.2.1.1.3 Somatotrope Achse .....	10
2.2.1.1.4 Gonadotrope Achse .....	13
2.2.1.1.5 Prolaktin .....	19
2.2.1.2 MRT der Hypophyse .....	20
2.2.1.3 Hypophysen-Stimulationstest .....	20
2.2.1.3.1 Durchführung .....	20
2.2.1.3.2 Nebenwirkungen / Komplikationen .....	22
2.2.1.3.3 Auswertung .....	22
2.2.2 Veränderung der Knochendichte .....	24
2.2.2.1 Knochendichtemessung .....	24
2.2.2.2 Primärer Hyperparathyreoidismus .....	25
2.2.2.2.1 Operationsverfahren, Rezidivrate und Hypoparathyreoidismus .....	27
2.2.2.2.2 Kontrollierter und unkontrollierter pHPT .....	28
2.2.2.3 Hypercortisolismus .....	28
2.2.2.4 Hypophyseninsuffizienz .....	29
2.2.3 Lebensqualität .....	30
2.2.3.1 Nottingham Health Profile .....	30
2.2.3.2 Quality of life AGHDA .....	30
2.2.3.3 EORTC-QLQ-C30 Version 3.0 .....	31
2.2.4 Körperzusammensetzung .....	34
2.2.4.1 Body Mass Index (BMI) .....	34
2.2.4.2 Bioelektrische Impedanz Analyse .....	34
2.2.4.2.1 Messprinzip .....	34
2.2.4.2.2 Messtechnik .....	35
2.2.4.2.3 Messwerte .....	35
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>36</b>
<b>3.1 Hypophysenbeteiligung .....</b>	<b>37</b>
3.1.1 Basale Hormonparameter .....	37

3.1.1.1	Thyreotrope Achse.....	37
3.1.1.2	Corticotrope Achse .....	39
3.1.1.3	Somatotrope Achse.....	42
3.1.1.4	Gonadotrope Achse .....	44
3.1.1.4.1	Männer.....	44
3.1.1.4.2	Frauen .....	49
3.1.1.5	Prolaktin .....	51
3.1.2	MRT der Hypophyse .....	53
3.1.3	Hypophysen-Stimulationstest.....	55
3.1.4	Hypophysenbeteiligung der untersuchten MEN1-Patienten.....	58
<b>3.2</b>	<b>Veränderung der Knochendichte .....</b>	<b>61</b>
3.2.1	Knochendichtemessung.....	61
3.2.2	Primärer Hyperparathyreoidismus .....	64
3.2.2.1	Operationsverfahren, Rezidivrate und Hypoparathyreoidismus .....	66
3.2.2.2	Kontrollierter und unkontrollierter pHPT .....	68
3.2.3	Hypercortisolismus .....	71
3.2.4	Hypophyseninsuffizienz .....	73
<b>3.3</b>	<b>Lebensqualität .....</b>	<b>75</b>
3.3.1	Nottingham health profile .....	75
3.3.2	Quality of life AGHDA .....	77
3.3.3	EORTC-QLQ-C30 version 3.0 .....	78
3.3.3.1	Funktionale Skalen .....	78
3.3.3.2	Symptomskalen.....	81
3.3.3.3	Globale Skala der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes .....	83
3.3.3.4	Einzel-Items.....	84
<b>3.4</b>	<b>Körperzusammensetzung .....</b>	<b>88</b>
3.4.1	Body Mass Index.....	88
3.4.2	Bioelektrische Impedanz Analyse .....	90
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>93</b>
<b>4.1</b>	<b>Hypophysenbeteiligung.....</b>	<b>93</b>
4.1.1	MEN1 und Erkrankung der Hypophyse.....	93
4.1.2	Hypophysenbeteiligung der untersuchten MEN1-Patienten.....	97
<b>4.2</b>	<b>Veränderung der Knochendichte .....</b>	<b>102</b>
4.2.1	Primärer Hyperparathyreoidismus .....	104
4.2.1.1	Operationsverfahren, Rezidivrate und Hypoparathyreoidismus .....	105
4.2.1.2	Kontrollierter und unkontrollierter pHPT .....	108
4.2.2	Hypercortisolismus .....	109
4.2.3	Hypophysenvorderlappeninsuffizienz .....	111
4.2.4	Veränderung der Knochendichte der untersuchten MEN1-Patienten .....	113
<b>4.3</b>	<b>Lebensqualität .....</b>	<b>114</b>
4.3.1	MEN1 und Lebensqualität .....	115
4.3.2	Auswahl der Fragebögen .....	121
4.3.3	Lebensqualität der untersuchten MEN1-Patienten .....	121

4.3.3.1	Zu den Ergebnissen des Nottingham Health Profile .....	121
4.3.3.2	Zu den Ergebnissen des QoL-AGHDA .....	123
4.3.3.3	Zu den Ergebnissen des EORTC-QLQ-C30 .....	124
4.3.3.4	Zusammenfassende Beurteilung der Lebensqualität.....	126
<b>4.4</b>	<b>Körperzusammensetzung .....</b>	<b>127</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>129</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>130</b>
	<b>Anhang.....</b>	<b>142</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>154</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACTH	Adreno-Corticotropes-Hormon
bzw.	beziehungsweise
Ca	Calcium
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
DXA	Dual X-ray Absorptiometry = Doppel-Röntgen-Energie-Absorptiometrie
etc.	et cetera = und so weiter
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire- C30
et al.	und andere
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
ft3	freies L-Trijodthyronin
ft4	freies L-Thyroxin
GC	Glucocorticoide
GH	Wachstumshormon
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
GRH	Growth-Hormone-Releasing-Hormone
hGH	Humanes Wachstumshormon
HVL	Hypophysenvorderlappen
IGF-1	Insulin like growth factor 1
i.m.	intramuskulär
KIMS	Pfizer International Metabolic Database
LH	luteinisierende Hormon
LHRH	= GnRH = Gonadotropin Releasing Hormone
LWS	lumbale Wirbelsäule
M.	Morbus
M	Mittelwert
MEN1	Multiple endokrine Neoplasie Type 1
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NHP	Nottingham Health Profile
NICE	National Institute for Health an Clinical Excellence
NIH	National Institute for Health

NSD	Nebenschilddrüsen
PET	Neuroendokrine Tumore des Pankreas und des Duodenum
pHPT	Primärer Hyperparathyreoidismus
pQCT	peripheren quantitativen Computer Tomographie
PTH	Parathormon
PTX	Parathyreoidektomie
QoL	Quality of Life
QoL-AGHDA	Quality of Life-Assesment of Growth Hormone Deficiency in Adults
SD	Standardabweichung
SHBG	Sexualhormonbindende Globulin
SPA	Einzel-Energie-Photonen-Absorptiometrie
SRIF	Somatotropin Release Inhibiting Faktor
stPTX	Subtotale Parathyreoidektomie
Tab.	Tabelle
tPTX	Totale Parathyreoidektomie
TRH	Thyrotropin Releasing Hormone
TSH	Thyreidea-Stimulierendes-Hormon
VIP	Vasoaktives Intestinales Peptid
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach





## 1 Einleitung

Die multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1) ist eine autosomal-dominante Erbkrankheit. Erstbeschreibungen des Syndroms liegen von Underdahl et al. 1953 und Wermer 1954 vor. Sie wird durch die Mutation des MEN1-Gens verursacht, einem Tumorsuppressorgen, das auf Chromosom 11q13 lokalisiert ist und dessen Genprodukt Menin genannt wird. Die Prävalenz der Erkrankung liegt zwischen 0,01 und 2,5 pro hunderttausend [Schussheim et al. 2001].

Die MEN1 ist charakterisiert durch das Auftreten von multifokalen neoplastischen Veränderungen an zwei oder mehr endokrinen Organen. Betroffen sind die Nebenschilddrüsen, die Adenohypophyse und der Gastrointestinaltrakt (Pankreas und Duodenum). Aber auch Karzinoide, Schilddrüsentumore und Lipome können im Rahmen der MEN1-Erkrankung auftreten [Schussheim et al. 2001]. Des Weiteren kann es zu einer Beteiligung der Nebennieren kommen. Erstbeschreibungen von Tumoren der Nebennieren im Rahmen der MEN1 liegen seit den 1960er Jahren vor. Seitdem schwanken die Angaben zur Prävalenz einer Nebennierenbeteiligung von 9% bis zu 41%. In den meisten Fällen handelt es sich um nichtfunktionelle Hyperplasien oder um ein adrenales Cushing Syndrom [Langer et al. 2002]; [Schaefer et al. 2008].

Die im Rahmen der MEN1 vorkommenden endokrinen Tumore des Gastrointestinaltraktes sind in Pankreas und Duodenum lokalisiert. Die pankreatikoduodenalen neuroendokrinen Tumore (PETs) stellen die häufigste Todesursache der MEN1-Erkrankung dar [Doherty et al. 1998]. In den meisten Fällen handelt es sich um nichtfunktionelle PETs, gefolgt von Gastrinomen. In 10% der Fälle handelt es sich um Insulinome, noch seltener sind Glucagonome, VIPome, GRFome oder Somatostatinome. Die Symptome der PET werden zum einen durch den Exzess des jeweiligen Hormones bedingt (Reflux, Peptische Ulcera, Diarrhoe bei Gastrinomen; Hypoglykämie und Neuroglykopenie bei Insulinomen, etc.), zum anderen durch das verdrängende Wachstum (Rückenschmerzen, portale Hypertension, Ikterus) oder durch die Metastasierung (Kachexie, Hepatosplenomegalie) [Doherty et al. 2003].

In den meisten Fällen tritt als Erstmanifestation einer MEN1 ein primärer Hyperparathyreoidismus auf. Bei einem sporadischen pHPT handelt es sich mehrheitlich um ein solitäres Nebenschilddrüsenadenom, das zu einer erhöhten

Produktion von Parathormon führt. Bei der MEN1 sind hingegen in den überwiegenden Fällen alle 4 Nebenschilddrüsen von einer Hyperplasie betroffen. Dabei müssen nicht alle Drüsen synchron und in gleichem Ausmaß erkranken [Langer et al. 2004]. Häufig unterscheiden sich die Nebenschilddrüsen in ihrer Größe [Marx et al. 1991], und vielfach liegen mehr als 4 Nebenschilddrüsen vor (20-30%) [Hellman et al. 1998; Kraimps et al. 1992; Arnalsteen et al. 2002].

Auch liegen oft ektope Nebenschilddrüsen vor. Tonelli et al. berichten in einer Studie von 51 MEN1-Patienten, die im Zeitraum von 1990 – 2006 aufgrund eines pHPT operativ versorgt wurden. Hierbei wurden insgesamt 24 ektope Nebenschilddrüsen gefunden (21 intrathymal, 3 thyroidal) [Tonelli et al. 2007]. Langer et al. untersuchten 38 MEN1-Patienten, die im Zeitraum von 1987 – 2003 aufgrund eines pHPT behandelt wurden. Hier wurden bei 7 der Patienten ektope Nebenschilddrüsen gefunden (20%) [Langer et al. 2004].

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass es bei einem primären Hyperparathyreoidismus zu einer Verminderung der Knochendichte [Silverberg et al. 1995]; [Vestergaard et al. 2000]; [Christiansen et al. 1999]; [Minisola et al. 1993]; [Bilezikian et al. 1991] und dadurch zu einem gesteigerten Frakturrisiko kommt [Khosla et al. 2002]. Der primäre Hyperparathyreoidismus ist die häufigste Manifestation der MEN1-Erkrankung und tritt bis zum 30. Lebensjahr bei mehr als 90% der MEN1-Patienten auf [Burgess et al. 1999]. Dennoch wurde der Auswirkung der MEN1-Erkrankung auf die Veränderung der Knochendichte und das Frakturrisiko bisher wenig Aufmerksamkeit geschenkt. In der vorliegenden Studie soll die Auswirkung der MEN1-Erkrankung auf die Knochendichte an den Marburger MEN1-Patienten untersucht werden.

Bei den Hypophysenadenomen im Rahmen der MEN1-Erkrankung kommt am häufigsten das Prolaktinom vor. Weitere Adenomformen sind hormoninaktive Hypophysenadenome, Wachstumshormon produzierende Adenome und solche, die eine ACTH-Produktion aufweisen [Vergès et al. 2002]. Die klinische Symptomatik richtet sich wie bei einem sporadischen Adenom nach dem sezernierten Hormon. Des Weiteren kann es durch Verdrängung des gesunden Hypophysengewebes zu einer Hypophyseninsuffizienz kommen. Die Erkrankung der Hypophyse im Rahmen der MEN1 wird als gutartig betrachtet und zog unter den 3 Hauptmanifestationsarten der MEN1 (Nebenschilddrüse, endokriner Pankreas/Duodenum und Adenohypophyse)

bislang am wenigsten Aufmerksamkeit auf sich [Teh et al. 2003]. In einigen Studien wurden Hypophysentumore im Rahmen der MEN1-Erkrankung als aggressiver als sporadisch auftretende Tumore der Hypophyse beschrieben [Vergès et al. 2002]; [Troillas et al. 2008]; [Burgess et al. 1996]. Der Anteil an Makroadenomen unter den Hypophysenadenomen im Rahmen der MEN1 liegt in diesen Studien deutlich höher als bei sporadisch auftretenden Adenomen. Außerdem scheinen sie schlechter auf eine medikamentöse Therapie anzusprechen. Je eher die Diagnose gestellt wird, das heißt je kleiner das Adenom, desto einfacher erweist sich die Behandlung [Becker et al. 2003]. Diese neuen Erkenntnisse zeigen, dass die Bedeutung der hypophysären Beteiligung im Rahmen der MEN1 bisher unterschätzt wurde. Es existiert ein erheblicher Bedarf an Erkenntnisgewinn zu Häufigkeit, klinischer Relevanz und Konsequenz der Hypophysenmanifestation. Es ist nicht klar, ob die betroffenen Patienten derzeit diagnostisch und therapeutisch unter- bzw. üerversorgt sind. In der hier vorgestellten Studie soll die morphologische und funktionelle Beteiligung der Hypophyse der Marburger MEN1-Patienten systematisch untersucht werden.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Studie ist es zu untersuchen, ob die MEN1-Erkrankung die Lebensqualität der Patienten beeinflusst. Sowohl die verschiedenen Manifestationen wie der primäre Hyperparathyreoidismus, die Hypophysenbeteiligung oder die gastrointestinalen Tumore können mit ihren Symptomen die Lebensqualität beeinflussen, als auch die Tatsache, dass die Patienten an einer erblichen Tumorerkrankung leiden. In der vorliegenden Studie soll mit Hilfe von Fragebögen die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Marburger MEN1-Patienten untersucht werden.

Des Weiteren soll untersucht werden, ob sich die MEN1-Erkrankung auf die Körperzusammensetzung der Patienten auswirkt. Sowohl eine Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens als auch ein Hypercortisolismus durch ein ACTH produzierendes Hypophysenadenom oder ein hormonaktives Adenom der Nebenniere können die Körperzusammensetzung beeinflussen [Ahmad et al, 2001]; [Burt et al, 2006]; [Laaksonen et al, 2003]. Es kommt zu einem Anstieg der Körperfettmasse und einer Abnahme der Magermasse. In der vorliegenden Studie soll mit Hilfe der Bioelektrischen-Impedanz-Analyse und mittels Body Mass Index die Körperzusammensetzung der Marburger MEN1-Patienten untersucht werden.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Patienten**

Bei den Probanden handelt es sich um Patienten mit multipler endokriner Neoplasie Typ 1, die sich im Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg/Philipps-Universität in Behandlung befinden. Diese Patienten werden im Bereich Endokrinologie & Diabetologie und der Klinik für Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie behandelt. Im Rahmen ihres planmäßigen Restagings wurden alle Marburger MEN1-Patienten gebeten, an der Studie teilzunehmen. Einschlusskriterium der Studie war eine molekulargenetisch diagnostizierte MEN1-Erkrankung. Als einziges Ausschlusskriterium wurde eine bestehende Schwangerschaft angesehen.

Die Aufklärung der Patienten erfolgte in einem persönlichen Gespräch zwischen dem ärztlich-wissenschaftlichen Personal und dem Patienten. In diesem Gespräch wurde dem Patienten ausreichend Gelegenheit gegeben, alle ihn beschäftigenden Fragen zu stellen und Bedenken anzubringen. Vor Aufnahme in die Studie haben alle Studienteilnehmer ihre schriftliche Einverständniserklärung unterschrieben.

Die im Rahmen der Studie erhobenen Patienten- und Krankendaten wurden entsprechend den Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes und der ärztlichen Schweigepflicht streng vertraulich behandelt. Die Datendokumentation für die Studie erfolgte mittels eines Identifizierungscodes des Patienten. Individuelle klinische Daten und Verläufe über die Patienten wurden ausschließlich in einer anonymisierten Form den an der Studie beteiligten Mitarbeitern zugänglich gemacht.

Es wurden 23 Patienten in die Studie aufgenommen. 10 der Patienten waren weiblich und 13 männlich. Das Alter der Patienten lag zwischen 23 und 67 Jahren, das mittlere Alter bei 45,96 Jahren  $\pm$  11,9. Zwischen dem jetzigen Untersuchungszeitpunkt und der Erstmanifestation der MEN1-Erkrankung lagen zwischen 14 und 456 Monaten, der mittlere Zeitabstand lag bei 141 Monaten  $\pm$  107,2. Das Alter der Patienten bei Erstmanifestation lag zwischen 17 und 57 Jahren, das mittlere Alter bei Erstmanifestation lag bei 35 Jahren  $\pm$  11,3 (siehe Tabelle im Anhang Seite 150).

## **2.2 Untersuchungen und Testverfahren**

Unter standardisierten Bedingungen wurde den Patienten um 8 Uhr morgens Blut abgenommen und im Zentrum für In-Vitro-Diagnostik - Endokrinologie der Universitätskliniken Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg/Philipps-Universität untersucht. Auf Station wurde unter standardisierten Bedingungen über 24h Urin der Patienten gesammelt und dieser ebenfalls im Zentrum für In-Vitro-Diagnostik – Endokrinologie der Universitätskliniken Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg/Philipps-Universität untersucht.

Im Funktionsbereich Neuroradiologie des Zentrums für Neurologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg/Philipps-Universität wurde ein MRT der Hypophyse angefertigt.

Im Bereich der Endokrinologie & Diabetologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg/Philipps-Universität wurde mittels pQCT die Knochendichte bestimmt. Außerdem wurde hier der Hypophysen-Stimulationstest mittels CRH, LHRH, TRH und Arginin zur Untersuchung einer eventuellen Hypophyseninsuffizienz durchgeführt.

Des Weiteren erfolgte die Befragung zur Lebensqualität mittels 3 verschiedener Fragebögen: dem Nottingham health profile, dem Quality of life AGHDA und dem EORTC-QLQ-C30 version 3.0.

### **2.2.1 Hypophysenbeteiligung**

Im Rahmen der Studie wurde untersucht, ob eine Hypophysenbeteiligung vorliegt. Hierzu wurden die basalen Hormonparameter der Hypophyse bestimmt und zusätzlich ein MRT der Hypophyse und ein Hypophysenstimulationstest durchgeführt.

#### **2.2.1.1 Basale Hormonparameter**

Zur Untersuchung der Hypophysenfunktion wurden die basalen Hormonparameter der thyreotropen, der corticotropen, der somatotropen und der gonadotropen Achse der Hypophyse sowie Prolaktin bestimmt.

##### **2.2.1.1.1 Thyreotrope Achse**

Es wurden Thyreoidea-Stimulierendes-Hormon (TSH), freies L-Trijodthyronin (freies T<sub>3</sub>) und freies L-Thyroxin (freies T<sub>4</sub>) aus dem Serum bestimmt.

**TSH** wird in den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens produziert. Die Synthese und Sekretion wird durch das aus dem Hypothalamus stammende Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) stimuliert. TSH bindet an den TSH-Rezeptoren der Schilddrüse. Es stimuliert die Hyperplasie und Hypertrophie der Schilddrüsenzellen und regt die Schilddrüse zur Produktion und Freisetzung von  $T_3$  und  $T_4$  an. Durch den Anstieg der Schilddrüsenhormone wird über einen negativen Rückkopplungsmechanismus die TRH- und die TSH-Synthese gehemmt [Thorner et al. 1992]; [Jameson et al. 2005].

Für die Studie wurde TSH mit Hilfe eines kompetitiven Immunoassays mit direktem Chemilumineszenzverfahren mit dem ADVIA Centaur® der Firma Bayer Healthcare bestimmt. Zur Ermittlung der Präzision wurden vom Hersteller 3 Proben 6mal in 18 Ansätzen auf 6 Systemen in einem Zeitraum von 10 Tagen untersucht (n = 108 für jede Probe). Dabei wurden folgende Ergebnisse ermittelt:

**Tab. 2.1: Präzision der TSH-Bestimmung:**

Mittelwert in mU/l, Intra-Assay Variationskoeffizient in %, Inter-Assay Variationskoeffizient in %.

Mittelwert (mU/l)	Intra-Assay Variationskoeffizient (%)	Inter-Assay Variationskoeffizient (%)
0,74	2,48	5,31
5,65	2,44	3,44
18,98	2,41	2,05

Laut Hersteller kann der ADVIA Centaur TSH-Test TSH-Konzentrationen bis zu 150 mU/l messen. Die analytische Sensitivität wird mit 0,01mU/l angegeben. Der Normbereich für TSH liegt bei 0,35 – 4,5 mU/l.

Die beiden Schilddrüsenhormone  $T_3$  und  $T_4$  werden durch Anlagerung von Jodatomen aus der Aminosäure Thyrosin gebildet. In den Schilddrüsenfollikeln werden sie im Thyreoglobulin gespeichert und bei Bedarf freigesetzt. Im Blut zirkulieren sie zum größten Teil an Plasmaproteine gebunden, was eine Erhöhung der zirkulierenden Hormonmenge und eine verzögerte Hormonclearance ermöglicht. Nur der Anteil an freiem Hormon steht dem Zielgewebe biologisch wirksam zur Verfügung [Jameson et al. 2005].

**Freies T<sub>3</sub>** wurde für die Studie mit Hilfe eines kompetitiven Immunoassays mit direktem Chemilumineszenzverfahren mit dem ADVIA Centaur® der Firma Bayer Healthcare bestimmt. Zur Ermittlung der Präzision wurden vom Hersteller 3 Proben 6mal in 24 Ansätzen auf 4 Systemen untersucht. Dabei wurden folgende Ergebnisse ermittelt:

**Tab. 2.2: Präzision der fT<sub>3</sub>-Bestimmung:**

Mittelwert in pmol/l, Intra-Assay Variationskoeffizient in %, Variationskoeffizient insgesamt in %.

Mittelwert (pmol/l)	Intra-Assay Variationskoeffizient (%)	Variationskoeffizient (%) Insgesamt
2,9	3,08	4,05
6,6	2,35	2,87
14,2	2,47	2,76

Laut Hersteller kann der ADVIA Centaur fT<sub>3</sub>-Test Konzentrationen an freiem T<sub>3</sub> bis zu Werten von 30,8 pmol/l messen. Die analytische Sensitivität wird mit 0,3 pmol/l angegeben. Der Normbereich für freies T<sub>3</sub> liegt bei 3,1 – 6,5 pmol/l.

**Freies T<sub>4</sub>** wurde für die Studie mit Hilfe eines kompetitiven Immunoassays mit direktem Chemilumineszenzverfahren mit dem ADVIA Centaur® der Firma Bayer Healthcare bestimmt. Zur Ermittlung der Präzision wurden vom Hersteller 3 Proben 3mal in 31 Ansätzen auf 9 Systemen in einem Zeitraum von 17 Tagen untersucht. Dabei wurden folgende Ergebnisse ermittelt:

**Tab. 2.3: Präzision der fT<sub>4</sub>-Bestimmung:**

Mittelwert in pmol/l, Intra-Assay Variationskoeffizient in %, Inter-Assay Variationskoeffizient in %.

Mittelwert (pmol/l)	Intra-Assay Variationskoeffizient (%)	Inter-Assay Variationskoeffizient (%)
6,1	4,69	4,59
13,9	2,31	1,95
39,9	2,22	1,58

Laut Hersteller kann der ADVIA Centaur fT<sub>4</sub>-Test Konzentrationen von freiem T<sub>4</sub> bis zu Werten von 155 pmol/l messen. Die analytische Sensitivität wird mit 1,3 pmol/l angegeben. Der Normbereich für freies T<sub>4</sub> liegt bei 10 – 22 pmol/l.

### 2.2.1.1.2 Corticotrope Achse

Es wurde Cortisol im Serum und im 24h Sammelurin bestimmt und ACTH im EDTA-Blut.

**ACTH** wird in den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens aus einem großen Vorstufenmolekül, dem Proopiomelanokortin (POMC) gebildet und gespeichert. Die Freisetzung von ACTH wird durch das hypothalamische Corticotropin Releasing Hormone (CRH) gesteuert. ACTH wird pulsatil sezerniert und unterliegt einer zirkadianen Rhythmik. ACTH bindet an spezifische Zellmembranrezeptoren der Nebennierenrinde und steigert so die Synthese und Freisetzung von Cortisol. Über einen negativen Rückkopplungsmechanismus vermindert Cortisol die Ansprechbarkeit der corticotropen Hypophysenvorderlappenzellen auf CRH [Thorner et al. 1992]; [Williams et al. 2005].

Für die Studie wurde ACTH mit Hilfe eines immunoluminometrischen Zweischnitt-Assays mittels Coated-tube-Technik mit dem BRAHMS ACTH LIA<sup>®</sup> der Brahms Aktiengesellschaft bestimmt. Die Intra-Assay-Präzision wurde vom Hersteller in einer 10-fach-Bestimmung untersucht. Zur Bestimmung der Inter-Assay-Präzision wurden vom Hersteller Patientenwerte in 10 Assay-Ansätzen in Doppelbestimmung bestimmt. Hierbei wurden folgende Werte ermittelt:

**Tab. 2.4: Intra- und Inter-Assay-Präzision der ACTH-Bestimmung:**  
Mittelwert in pg/ml, Standardabweichung in pg/ml, Variationskoeffizient in %.

Intra-Assay-Präzision			
Patient	Mittelwert (pg/ml)	Standardabweichung (pg/ml)	Variationskoeffizient (%)
1	4,2	0,2	4,9
2	64,6	1,5	2,3
3	347	5,5	1,6
Inter-Assay-Präzision			
Patient	Mittelwert (pg/ml)	Standardabweichung (pg/ml)	Variationskoeffizient (%)
1	1,5	0,2	12,4
2	50,9	2,4	4,7
3	132,6	3,7	2,8



Die analytische Sensitivität wird vom Hersteller mit 1,0 pg/ml angegeben. Für ACTH werden Werte kleiner als 60 pg/ml als normwertig angesehen.

**Cortisol** ist das wichtigste Glukokortikoid des Körpers. Es wird in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde produziert. Über die Bindung an den Glukokortikoid-Rezeptor entfaltet das Cortisol seine Wirkung auf den Intermediärstoffwechsel. Mit seiner insulinantagonistischen Wirkung steigert Cortisol die Glucose-Konzentration im Blut. Es fördert die Glukoneogenese in der Leber und wirkt katabol auf den Proteinstoffwechsel. Die Wirkung auf den Fettstoffwechsel unterscheidet sich je nach Körperregion. So kommt es bei hohen Cortisol-Konzentrationen zu einer Abnahme des peripheren Fettgewebes, während das abdominale und interskapuläre Fett zunimmt. Über die so genannte Immun-Nebennieren-Achse beeinflusst Cortisol die immunologischen Reaktionen des Körpers. Es entfaltet seine antiinflammatorischen Eigenschaften wahrscheinlich durch die Beeinflussung der Mikrovaskularisation und die Suppression inflammatorischer Zytokine [Williams et al. 2005].

Für die Studie wurde Cortisol mit Hilfe eines kompetitiven Immunoassays mit direktem Chemilumineszenzverfahren mit dem ADVIA Centaur<sup>®</sup> der Firma Bayer Healthcare sowohl im Serum als auch im 24h Sammelurin bestimmt. Zur Ermittlung der Präzision wurden vom Hersteller 5 Proben 6mal in 24 Ansätzen auf 6 Systemen in einem Zeitraum von 2 Tagen untersucht. Dabei wurden folgende Ergebnisse ermittelt:

**Tab. 2.5: Präzision der Cortisol-Bestimmung:**

Mittelwert in µg/l, Intra-Assay Variationskoeffizient in %, Inter-Assay Variationskoeffizient in %.

Mittelwert (µg/l)	Intra-Assay Variationskoeffizient (%)	Inter-Assay Variationskoeffizient (%)
38,8	3,69	5,45
56,3	3,09	3,83
141,7	2,89	3,07
275,3	3,82	1,86
371,5	2,98	3,99

Laut Hersteller kann der ADVIA Centaur Cortisol-Test Cortisol-Konzentrationen bis zu 750 µg/l messen. Die analytische Sensitivität wird mit 2,0 µg/l angegeben. Der Normbereich für Cortisol (8h) im Serum liegt bei 43 – 224 µg/l. Der Normbereich im 24h Sammelurin liegt zwischen 28,5 µg und 214 µg am Tag.

#### **2.2.1.1.3 Somatotrope Achse**

Es wurden hGH (human growth hormon) und IGF-1 (insulin like growth factor 1) im Serum bestimmt.

**hGH** wird in den acidophilen somatotropen Zellen synthetisiert, die 50% des Hypophysenvorderlappens ausmachen. Die Sekretion des Wachstumshormons erfolgt bei Gesunden pulsatil und unterliegt einer zirkadianen Rhythmik. Die Freisetzung erfolgt unter dem stimulierenden Einfluss des im Hypothalamus gebildeten Growth-Hormone-Releasing-Hormone (GHRH). Das ebenfalls im Hypothalamus synthetisierte Somatostatin (Somatotropin Release Inhibiting Faktor / SRIF) hingegen hemmt die Freisetzung des Wachstumshormons.

Obwohl hGH auch direkte Wirkungen aufweist, werden die meisten seiner physiologischen Wirkungen indirekt durch IGF-1 vermittelt, dessen Produktion in der Leber durch hGH stimuliert wird [Thorner et al. 1992]; [Melmed et al. 2005].

Über einen negativen Rückkopplungsmechanismus hemmt eine erhöhte Konzentration an IGF-1 die hGH-Sekretion [Melmed et al. 2005]. Des Weiteren können zahlreiche Faktoren wie z.B. Schlaf, Schlaflosigkeit, körperliche Belastung, Stress, Hypoglykämie, Östrogene und Kortikosteroide die hGH-Sekretion beeinflussen. Infolge dessen ist es äußerst schwierig, Referenzwerte zu definieren oder einzelne Basalwertbestimmungen zu interpretieren.

Für die Studie wurde hGH mit Hilfe eines immunometrischen Chemilumineszenz-Assays mit dem Analysegerät IMMULITE® 1000 der Firma EURO/DPC® bestimmt. Die Intra-Assay-Präzision wurde vom Hersteller aus 5 Testansätzen mit 20 Einzelmessungen bestimmt. Die Inter-Assay-Präzision wurde vom Hersteller aus 11 verschiedenen Testansätzen bestimmt. Es wurden folgende Werte ermittelt:

**Tab. 2.6: Intra- und Inter-Assay-Präzision der hGH-Bestimmung:**  
Mittelwert in ng/ml, Standardabweichung in ng/ml, Variationskoeffizient in %.

Intra-Assay-Präzision			
	Mittelwert (ng/ml)	Standardabweichung (ng/ml)	Variationskoeffizient (%)
1	1,7	0,09	5,3
2	3,1	0,18	5,8
3	7,8	0,47	6,0
4	15	0,93	6,2
5	31	2,0	6,5
Inter-Assay-Präzision			
	Mittelwert (ng/ml)	Standardabweichung (ng/ml)	Variationskoeffizient (%)
1	3,0	0,17	5,7
2	7,1	0,39	5,5
3	9,3	0,58	6,2
4	16	0,9	5,6
5	18	1,1	6,1

Laut Hersteller kann der IMMULITE<sup>®</sup> 1000 hGH-Konzentrationen bis zu 40 ng/ml messen. Die analytische Sensitivität wird vom Hersteller mit 0,01 ng/ml angegeben. In der Studie wurden 3 Bereiche definiert: hGH < 1 = niedrig, von Seiten des Basalwertes kann eine Akromegalie ausgeschlossen werden. hGH 1-10 = mittlerer Bereich, hGH > 10 = hoch, von Seiten des Basalwertes kann eine somatotrope Insuffizienz ausgeschlossen werden.

**IGF-1** ist ein potenter Wachstums- und Differenzierungsfaktor. Der größte Teil wird unter Einfluss von hGH in der Leber produziert. Über einen negativen Feedback-Mechanismus reguliert die Konzentration an IGF-1 im Serum die hGH-Produktion des Hypophysenvorderlappens [Melmed et al. 2005].

Für die Studie wurde IGF-1 mit Hilfe eines Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Kit ohne Extraktion mit dem DSL-10-2800 ACTIVE<sup>®</sup> der Firma Diagnostic Systems Laboratories Inc. bestimmt. Es handelt sich um einen Zweischnitt-Assay mittels Sandwich-Methode. Die Intra-Assay-Präzision wurde vom Hersteller anhand des Mittelwertes von 12 Replikaten dreier Humanserumproben untersucht. Die Inter-Assay-

Präzision wurde vom Hersteller anhand des Mittelwertes aus jeweils 8 Replikaten dreier Humanserumproben untersucht. Hierbei wurden folgende Werte ermittelt:

**Tab. 2.7: Intra-/ und Inter-Assay-Präzision der IGF-1-Bestimmung:**  
Mittelwert in µg/ml, Standardabweichung in µg/ml, Variationskoeffizient in %.

Intra-Assay-Präzisionen			
Patient	Mittelwert (µg/l)	Standardabweichung (µg/l)	Variationskoeffizient (%)
1	104	8,9	8,6
2	268	12,1	4,5
3	524	32,6	6,3
Inter-Assay-Präzisionen			
Patient	Mittelwert (µg/l)	Standardabweichung (µg/l)	Variationskoeffizient (%)
1	90	6,1	6,8
2	246	14,7	6,0
3	521	17,2	3,3

Laut Hersteller kann der DSL-10-2800 ACTIVE® IGF-1-Konzentrationen bis zu 580 µg/l messen. Die analytische Sensitivität wird vom Hersteller mit 0,01 µg/l angegeben. Die in der Studie ermittelten IGF-1-Konzentrationen in µg/l werden für jeden Patienten mit den in einer Multicenter Studie von Brabant et al. erhobenen Mittelwerten eines in Alter und Geschlecht übereinstimmenden gesunden Normalkollektivs verglichen und in Standardabweichungen vom jeweiligen Normalkollektiv angegeben. Die IGF-1-Werte wurden in der Studie von Brabant et al. mittels eines automatisierten Chemilumineszenz Immunoassays bestimmt [Brabant et al. 2003].

Ivan et al. zeigten in einer Studie, dass diese Normwerte für die IGF-1-Bestimmung mittels Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) mit dem DSL-10-2800 übernommen werden können [Ivan et al. 2005].

Aufgrund der Variabilität des verwendeten Assays [Petersenn et al. 2008] wurden die Ergebnisse in 3 Bereiche eingeteilt. IGF-1-Werte zwischen -1,5 SD und 1,5 SD wurden als normwertig beurteilt. Wenn ein IGF-1 Werte mehr als 2 SD nach oben oder unten vom Mittelwert abweicht, wurde er als pathologisch eingestuft. Die Werte im Bereich zwischen 1,5 SD und 2 SD bzw. -1,5 SD und -2SD wurden als Grauzone definiert.

#### 2.2.1.1.4 Gonadotrope Achse

Es wurden die basalen Hormon-Konzentrationen im Serum für das follikelstimulierende Hormon (FSH), das luteinisierende Hormon (LH), Estradiol, Progesteron, Testosteron und sexualhormonbindende Globulin (SHBG) bestimmt.

Die Gonadotropine FSH und LH werden in den gonadotropen Zellen produziert, die ungefähr zehn Prozent des Hypophysenvorderlappens ausmachen. Die Synthese und Sekretion wird durch das hypothalamische Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) reguliert. Die Freisetzung der Gonadotropine unterliegt einem komplexen Regelkreis, der positive und negative Feedback-Mechanismen beinhaltet [Melmed et al. 2005].

**FSH** reguliert bei Frauen in den Ovarien die Produktion von Östrogen und die Entwicklung der Follikel. Bei Männern steuert FSH die Spermatogenese und die Entwicklung der Tubuli seminiferi [Melmed et al. 2005].

Für die Studie wurde FSH mit Hilfe eines kompetitiven Immunoassays mit direktem Chemilumineszenzverfahren mit dem ADVIA Centaur® der Firma Bayer Healthcare bestimmt. Zur Ermittlung der Präzision wurden vom Hersteller 5 Proben 6mal in 12 Ansätzen auf 3 Systemen in einem Zeitraum von 2 Tagen untersucht (n = 72 für jede Probe). Dabei wurden folgende Ergebnisse ermittelt:

**Tab. 2.8: Präzision der FSH-Bestimmung:**

Mittelwert in U/l, Intra-Assay Variationskoeffizient in %, Inter-Assay Variationskoeffizient in %.

Mittelwert (U/l)	Intra-Assay Variationskoeffizient (%)	Inter-Assay Variationskoeffizient (%)
6,9	2,9	2,7
12,0	2,1	1,8
23,4	2,0	1,2
53,1	2,2	0,3
144,3	2,7	1,2

Laut Hersteller können FSH-Konzentrationen bis zu 200 U/l gemessen werden. Die analytische Sensitivität wird mit 0,3 U/l angegeben.

**LH** vermittelt bei Frauen die Ovulation und den Erhalt des Corpus luteum. Bei Männern reguliert es die Produktion und Freisetzung von Testosteron in den Leydig-Zellen [Melmed et al. 2005].

Für die Studie wurde LH mit Hilfe eines kompetitiven Immunoassays mit direktem Chemilumineszenzverfahren mit dem ADVIA Centaur® der Firma Bayer Healthcare bestimmt. Zur Ermittlung der Präzision wurden vom Hersteller 6 Proben 6mal in 12 Ansätzen auf 3 Systemen in einem Zeitraum von 2 Tagen untersucht (n = 72 für jede Probe). Dabei wurden folgende Ergebnisse ermittelt:

**Tab. 2.9: Präzision der LH-Bestimmung:**  
Mittelwert in U/l, Intra-Assay Variationskoeffizient in %, Inter-Assay Variationskoeffizient in %.

Mittelwert (U/l)	Intra-Assay Variationskoeffizient (%)	Inter-Assay Variationskoeffizient (%)
4,2	2,3	1,5
7,4	2,9	2,4
16,4	2,3	2,9
21,7	2,9	2,4
58,4	3,0	2,5
118,2	2,6	2,3

Laut Hersteller können LH-Konzentrationen bis zu 200 U/l gemessen werden. Die analytische Sensitivität wird mit 0,07 U/l angegeben.

**Estradiol** wird in den Granulosazellen der Ovarien und in der Plazenta, in geringerer Ausprägung auch in der Nebennierenrinde, im Hoden, in der Leber und im Fettgewebe produziert [Carr et al. 2005]. Es reguliert die Ausbildung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale der Frau und spielt eine entscheidende Rolle während des Menstruationszyklus. Daneben weist Estradiol auch extragenitale Wirkungen auf: Unter Estradiolwirkung kommt es zu einer Steigerung der Darmmotilität, das Lungenvolumen nimmt zu und die Bildung von Kollagen und Mukopolysacchariden im Bindegewebe wird gefördert. Im Knochen kommt es zur Stimulation von Osteoblasten mit einem positiven Calcium-Metabolismus [Feige et al. 2001].

Für die Studie wurde Estradiol mit Hilfe eines kompetitiven Immunoassays mit direktem Chemilumineszenzverfahren mit dem ADVIA Centaur® der Firma Bayer Healthcare bestimmt. Zur Ermittlung der Präzision wurden vom Hersteller 5 Proben in 20 Ansätzen auf 4 Systemen in einem Zeitraum von 5 Tagen untersucht (n = 72 für jede Probe). Dabei wurden folgende Ergebnisse ermittelt:

**Tab. 2.10: Präzision der Estradiol-Bestimmung:**

Mittelwert in ng/l, Intra-Assay Variationskoeffizient in %, Inter-Assay Variationskoeffizient in %.

Mittelwert (ng/l)	Intra-Assay Variationskoeffizient (%)	Inter-Assay Variationskoeffizient (%)
66,0	12,1	6,1
93,4	7,4	8,1
175,0	4,0	6,0
441,9	5,0	4,5
64,7	6,3	5,0

Laut Hersteller können Estradiol-Konzentrationen bis zu 1000 ng/l gemessen werden. Die analytische Sensitivität wird mit 10 ng/l angegeben.

**Progesteron** wird bei Frauen vom Corpus luteum und in der Plazenta gebildet. Geringe Mengen werden auch in der Nebenniere und beim Mann in den Hoden produziert. Progesteron führt als „Schwangerschaftshormon“ zu einer Ruhigstellung des Uterus und zu einer Hemmung der Fortpflanzungsfunktionen. Blase, Harnleiter, Darm und andere benachbarte Organe sind oft von der Ruhigstellung mit betroffen. Des Weiteren kommt es unter Progesteron zu einer Erhöhung der Körpertemperatur [Feige et al. 2001].

Für die Studie wurde Progesteron mit Hilfe eines kompetitiven Immunoassays mit direktem Chemilumineszenzverfahren mit dem ADVIA Centaur® der Firma Bayer Healthcare bestimmt. Zur Ermittlung der Präzision wurden vom Hersteller 6 Proben 6mal in 10 Ansätzen auf 3 Systemen in einem Zeitraum von 3 Tagen untersucht. Dabei wurden folgende Ergebnisse ermittelt:

**Tab. 2.11: Präzision der Progesteron-Bestimmung:**  
Mittelwert in µg/l, Intra-Assay Variationskoeffizient in %, Inter-Assay Variationskoeffizient in %.

Mittelwert (µg/l)	Intra-Assay Variationskoeffizient (%)	Inter-Assay Variationskoeffizient (%)
1,2	12,4	2,6
1,5	7,2	5,7
7,2	3,7	3,9
11,9	2,5	3,1
20,9	3,2	1,9
48,7	2,5	4,2

Laut Hersteller können Progesteron-Konzentrationen bis zu 60 µg/l gemessen werden. Die analytische Sensitivität wird mit 0,15 µg/l angegeben.

**Testosteron** wird bei Männern vor allem in den Leydig-Zellen des Hodens produziert. Geringe Mengen werden auch in der Nebenniere gebildet. Es reguliert die Ausbildung der primären und sekundären Geschlechtsorgane [Bhasin et al. 2005]. Des Weiteren hat es eine anabole Wirkung auf die Muskulatur und den Knochenstoffwechsel. Zusätzlich nimmt Testosteron Einfluss auf den Lipidstoffwechsel, die Erythropoese und viele andere Organe, wie Haut und Niere [Ochsenkühn et al. 2001].

Bei Frauen wird Testosteron vor allem in den Stroma- und Thekazellen des Ovars gebildet. Zu hohe Testosteron-Konzentrationen können bei Frauen zu Virilisierungserscheinungen führen [Carr et al. 2005].

Für die Studie wurde Testosteron mit Hilfe eines kompetitiven Immunoassays mit direktem Chemilumineszenzverfahren mit dem ADVIA Centaur® der Firma Bayer Healthcare bestimmt. Zur Ermittlung der Präzision wurden vom Hersteller 4 Proben 6mal in 12 Ansätzen auf 4 Systemen in einem Zeitraum von 6 Tagen untersucht (n = 72 für jede Probe). Dabei wurden folgende Ergebnisse ermittelt:



**Tab. 2.12: Präzision der Testosteron-Bestimmung:**

Mittelwert in µg/l, Intra-Assay Variationskoeffizient in %, Inter-Assay Variationskoeffizient in %.

Mittelwert (µg/l)	Intra-Assay Variationskoeffizient (%)	Inter-Assay Variationskoeffizient (%)
0,955	6,2	4,4
3,654	4,7	4,7
7,983	2,6	4,3
10,095	2,3	1,4

Laut Hersteller können Testosteron-Konzentrationen bis zu 15 µg/l gemessen werden. Die analytische Sensitivität wird mit 0,1 µg/l angegeben.

Für Männer werden folgende Werte als normwertig angesehen:

**Tab. 2.13: Normwerte der Sexualhormone für Männer.**

LH	1,4 – 9,2 U/l
FSH	1,1 – 13,3 U/l
Estradiol	< 52 ng/l
Progesteron	0,3 – 1 µg/l
Testosteron	2,4 – 8,3 µg/l

Für Frauen werden folgende Werte als normwertig angesehen:

**Tab. 2.14: Normwerte der Sexualhormone für Frauen.**

LH	1,9 – 12,5 U/l
FSH	2,5 – 10,2 U/l
Estradiol	11 – 165 ng/l
Progesteron	0,2 – 0,8 µg/l
Testosteron	< 0,77 µg/l

Die Normwerte von LH, FSH, Estradiol und Progesteron sind zyklusabhängig und beziehen sich auf die Follikelphase. Da die Blutentnahme nicht zyklusadaptiert erfolgte, sondern zum Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes im Rahmen des MEN1-Screenings, besitzen die LH-, FSH-, Progesteron- und Estradiol-Werte der weiblichen Patienten nur wenig Aussagekraft.

**SHBG** das sexualhormonbindende Globulin ist ein vorwiegend in der Leber produziertes Plasma-Protein der  $\beta$ -Globulinfraktion. Es bindet Testosteron, Dihydrotestosteron und Estradiol [Thorner et al. 1992].

Für die Studie wurde SHBG mit Hilfe eines Immunoassays mit dem Analysegerät IMMULITE® der Firma EURO/DPC® bestimmt. Die Präzision des Testverfahrens wird vom Hersteller angegeben. Für die Intra-Assay-Präzision wurden 20 Einzelmessungen aus einem Testansatz durchgeführt. Für die Inter-Assay-Präzision wurden 20 verschiedene Testansätze untersucht:

**Tab. 2.15: Intra-/ und Inter-Assay-Präzision der SHBG-Bestimmung:**  
Mittelwert in nmol/l, Standardabweichung in nmol/l, Variationskoeffizient in %.

Intra-Assay-Präzision			
	Mittelwert (nmol/l)	Standardabweichung (nmol/l)	Variationskoeffizient (%)
1	4,5	0,31	6,9
2	11	0,85	7,7
3	33	2,0	6,1
4	64	2,6	4,1
5	121	9,1	7,5
Inter-Assay-Präzision			
	Mittelwert (nmol/l)	Standardabweichung (nmol/l)	Variationskoeffizient (%)
1	6,0	0,77	13
2	12	1,1	9,2
3	35	2,8	8,0
4	71	5,3	7,5
5	105	6,1	5,8

Die analytische Sensitivität wird vom Hersteller mit 0,2 nmol/l angegeben. Der Normbereich für SHBG liegt bei Männern zwischen 13 – 71 nmol/l und bei Frauen zwischen 18 – 114 nmol/l.

### 2.2.1.1.5 Prolaktin

Es wurde die Prolaktin-Konzentration im Serum bestimmt.

**Prolaktin** wird in den laktotropen Zellen synthetisiert, die etwa 20% des Hypophysenvorderlappens ausmachen. Die Sekretion wird inhibitorisch durch Dopamin reguliert. Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) und Vasoaktives Intestinales Peptid (VIP) wirken stimulierend auf die Prolaktinfreisetzung [Thorner et al. 1992]; [Melmed et al. 2005]. Außerdem kommt es nach körperlicher Anstrengung, Geschlechtsverkehr, Myokardinfarkt, Vollnarkose und anderen akuten Stresssituationen zu einer vermehrten Prolaktinfreisetzung [Melmed et al. 2005]. Bei Frauen induziert und erhält Prolaktin die Laktation. Neben dem Drüsengewebe der Brust sind auch die Leber, die Ovarien, die Hoden, und die Prostata Zielgewebe des Prolaktins [Thorner et al. 1992]. Bei Männern und Frauen wird durch Prolaktin das sexuelle Verlangen unterdrückt und die Reproduktionsfunktion vermindert [Thorner et al. 1992]; [Melmed et al. 2005].

Für die Studie wurde Prolaktin mit Hilfe eines kompetitiven Immunoassays mit direktem Chemilumineszenzverfahren mit dem ADVIA Centaur® der Firma Bayer Healthcare bestimmt. Zur Ermittlung der Präzision wurden vom Hersteller 6 Proben 6mal in 24 Ansätzen auf 3 Systemen in einem Zeitraum von 2 Tagen untersucht (n = 144 für jede Probe). Dabei wurden folgende Ergebnisse ermittelt:

**Tab. 2.16: Präzision der Prolaktin-Bestimmung:**  
Mittelwert in µg/l, Intra-Assay Variationskoeffizient in %, Inter-Assay Variationskoeffizient in %.

Mittelwert (µg/l)	Intra-Assay Variationskoeffizient (%)	Inter-Assay Variationskoeffizient (%)
3,3	2,6	4,0
7,5	1,9	2,1
10,2	2,3	2,0
26,5	2,5	5,3
60,4	2,8	3,4
118	4,4	4,9

Laut Hersteller können Prolaktin-Konzentrationen bis zu 200 µg/l gemessen werden. Die analytische Sensitivität wird mit 0,3 µg/l angegeben. Der Normbereich für Prolaktin liegt für Männer bei 2,1 – 17,7 µg/l und für Frauen bei 2,8 – 25 µg/l.

#### **2.2.1.2 MRT der Hypophyse**

Im Funktionsbereich Neuroradiologie des Zentrums für Neurologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg/Philipps-Universität wurde im Rahmen der jährlichen Screening-Untersuchung eine MRT der Hypophyse angefertigt. Diese wurden von erfahrenen Neuroradiologen auf adenomtypische Veränderungen hin untersucht. Für die Studie wurden die MRT-Aufnahmen in 4 verschiedene Kategorien eingeteilt.

1. unauffälliger Befund, 2. fraglicher Befund, 3. adenomtypischer Befund, 4. Zustand nach Resektion eines Adenoms = histologisch nachgewiesener Befund. Bei einer Kontrastmittelallergie (eine Patientin) wurden nur Nativaufnahmen durchgeführt und bei Platzangst (eine Patientin) oder Ablehnung durch den Patienten (2 Patienten) wurde von einer MRT-Aufnahme abgesehen.

#### **2.2.1.3 Hypophysen-Stimulationstest**

Im Bereich der Endokrinologie & Diabetologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg/Philipps-Universität wurde bei den Patienten ein Hypophysen-Stimulationstest mittels CRH, LHRH, TRH und Arginin durchgeführt. Hierbei handelt es sich um einen kombinierten Stimulationstest zur Überprüfung der gesamten Hypophysenvorderlappen-Funktion.

##### **2.2.1.3.1 Durchführung**

Der Test wird morgens am nüchternen, liegenden Patienten durchgeführt. Als Erstes wird zum Zeitpunkt -30 min ein sicherer venöser Zugang gelegt und ein Serum-Röhrchen für die Bestimmung des Basalwertes von hGH abgenommen. Eine halbe Stunde später zum Zeitpunkt 0 min wird ein Serum-Röhrchen zur Bestimmung der Basalwerte von hGH, IGF-1, LH, FSH, SHBG, Cortisol, TSH, freies T3, freies T4, Prolaktin, Glukose, bei den Männern Testosteron, bei den Frauen Estradiol und Progesteron abgenommen. Zusätzlich wird ein EDTA-Röhrchen zur Bestimmung des Basalwertes von ACTH abgenommen.

Anschließend werden CRH (100 µg), LHRH (100 µg) und TRH (200 µg) intravenös als Bolus und Arginin (0,5 g/kgKG) in Form einer Kurzinfusion über 30 Minuten appliziert.

Weitere Blutentnahmen erfolgen nach 15, 30, 60, 90 und 120 min. ACTH wird nach 15 und 30 min aus EDTA-Blut bestimmt. Alle anderen Parameter werden aus dem Serum bestimmt. Wachstumshormon nach 30, 60, 90 und 120 min. LH und TSH nach 30 min. Prolaktin und Cortisol werden nach 30 und nach 60 min bestimmt und FSH nach 60 min. Einen Überblick über die Zeitpunkte der Blutentnahmen gibt die Abbildung 2.1.

**Abb. 2.1: Zeitpunkte der Blutentnahmen beim Hypophysenstimulationstest.**

CRH, LHRH, TRH

Arginin als Kurzinfusion über 30 min

↓

Hormon	-30 min	0 min	+15 min	+30 min	+60 min	+90 min	+120 min
hGH	X	X		X	X	X	X
IGF-1		X					
LH		X		X			
FSH		X			X		
Testosteron		X					
Estradiol		X					
Progesteron		X					
SHBG		X					
Prolaktin		X		X	X		
TSH		X		X			
ft3		X					
ft4		X					
ACTH		X	X	X			
Cortisol		X		X	X		
Glukose		X					

#### **2.2.1.3.2 Nebenwirkungen / Komplikationen**

Bei der Durchführung von Hypophysen-Stimulationstests sind in seltenen Fällen eine Flushsymptomatik, eine Geschmacksempfindungsstörung, eine erhöhte Krampfbereitschaft oder Blutdruck-Abfälle als Nebenwirkungen beobachtet worden. Diese Nebenwirkungen sind allerdings besonders bei Kindern aufgetreten. Bei Vorliegen eines Adenohypophysenadenoms besteht in sehr seltenen Fällen das Risiko einer Einblutung. Während der vorliegenden Studie sind keine Komplikationen oder Nebenwirkungen bei der Durchführung des Hypophysen-Stimulationstests vorgekommen.

#### **2.2.1.3.3 Auswertung**

##### **Die corticotrope Achse**

Es wird beurteilt, ob die ACTH-Sekretion des Hypophysenvorderlappens adäquat durch CRH stimulierbar ist. Die Wirkung der ACTH-Sekretion wird durch die Messung des Cortisols im Serum mit geprüft. Bei einer Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens können die Normwerte für ACTH und Cortisol normal bis extrem niedrig sein. Nach Stimulation mit CRH sollte das ACTH beim Gesunden deutlich um mindestens 50% ansteigen. Bei hohen Ausgangswerten von Plasma-ACTH und Serum-Cortisol spricht ein geringer Anstieg nach Stimulation mit CRH nicht für eine Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens. Da die Nebennierenrinde im Normbereich von ACTH sehr stark auf schon geringe Zunahmen der ACTH-Konzentration reagiert, kommt es in den meisten Fällen zu einem prozentual deutlicher ausgeprägten Cortisol-Anstieg im Verhältnis zum Anstieg des ACTHs [Lehnert et al. 2003]. Die Cortisol-Sekretion nach CRH-Stimulation unterscheidet sich nicht wesentlich von der Cortisol-Antwort auf ein Hypoglykämie [Oelkers et al.1996]. Aus diesem Grund wurden für die Studie die Normbereiche der Cortisol-Antwort auf den Insulin-Hypoglykämie-Test für die Bewertung der Cortisol-Sekretion nach CRH-Stimulation herangezogen. Hierbei geht man bei einem Anstieg des Cortisols auf mindestens 181,25 µg/l von einem Normalbefund aus [Schaefer et al. 2008].

##### **Die gonadotrope Achse**

„Die LH- und FSH-Werte sind alters-, geschlechts-, pubertäts- und zyklusabhängig und sollten von einem Erfahrenen beurteilt werden“ [Müller et al. 2003].

Im Rahmen der Studie wurde die LH- und FSH-Sekretion der Hypophyse nach LHRH-Stimulation von einer erfahrenen Endokrinologin des Bereiches der Endokrinologie &

Diabetologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg/Philipps-Universität beurteilt.

### **Die somatotrope Achse**

Arginin zählt zu den klassischen Stimuli der Wachstumshormon-Sekretion, die seit ungefähr 30 Jahren in Stimulationstesten zur Diagnostik von Hypophysenvorderlappeninsuffizienzen der somatotropen Achse durchgeführt werden. Die Grenze der dritten Perzentile des Anstiegs des Wachstumshormons nach Arginin-Stimulation liegt bei einem Peak von 2,9 µg/l [Aimaretti et al. 2000].

Für die Studie wurden die folgenden 3 Bereiche festgelegt: Bleibt der GH Anstieg nach Stimulation  $\leq 2,9$  µg/l, kann die Diagnose einer somatotropen Insuffizienz gestellt werden. Bei einem GH Anstieg nach Stimulation zwischen 3 und 5 µg/l liegt eine partielle somatotrope Insuffizienz vor. Ein Anstieg  $>5$  µg/l wird als normwertig eingestuft [Schaefer et al. 2008].

### **Die thyreotrope Achse**

Die Ausgangswerte des TSH sollten zwischen 0,35 – 4,5 mU/l liegen. Nach TRH-Stimulation sollte der TSH-Wert um mindestens 2,5 mU/l und bis maximal 20 mU/l ansteigen. Bei erhöhten Basalwerten und schwächerem Anstieg sollten die peripheren Schilddrüsenhormone in die Beurteilung miteinbezogen werden [Müller et al. 2003].

### **Das Prolaktin**

Die Normwerte des Prolaktins liegen für Männer zwischen 2,1 – 17,7 µg/l und für Frauen zwischen 2,8 – 25 µg/l. Nach Stimulation sollte ein Anstieg auf mindestens das 4fache des Ausgangswertes erfolgen [Müller et al. 2003].

### **2.2.2 Veränderung der Knochendichte**

Es gibt mehrere Ursachen für eine Beeinflussung der Knochendichte im Rahmen der MEN1-Erkrankung.

Bei Vorliegen eines primären Hyperparathyreoidismus kommt es aufgrund der hohen Parathormon-Konzentration im Blut zu einem erhöhten Knochenstoffwechsel mit osteoklastischer Knochenresorption. Dies kann zu einer Verminderung der Knochendichte führen [Marx et al. 2000]. Auch ein Hypercortisolismus im Rahmen eines ACTH-produzierenden Hypophysenadenoms (M.Cushing) oder im Rahmen eines cortisolproduzierenden Nebennierenadenoms kann zur Osteopenie führen [Mancini et al. 2004]. Im Rahmen der MEN1-Erkrankung kann es durch das verdrängende Wachstum eines Hypophysenadenoms zu einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz kommen. Sowohl eine somatotrope als auch eine gonadotrope Insuffizienz können zu einer Verminderung der Knochendichte führen [Kann et al. 2000]; [Arwert et al. 2005]. In der Studie sollen diese Zusammenhänge an den Marburger MEN1-Patienten untersucht werden.

#### **2.2.2.1 Knochendichtemessung**

Im Bereich der Endokrinologie & Diabetologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg/Philipps-Universität wurde mittels Osteodensitometrie der Gehalt an calciumhaltigen Kristallen im Knochen bestimmt. Dies geschah mit Hilfe der peripheren quantitativen Computer Tomographie (pQCT) mit dem XCT 2000® der Firma STRATEC. Die pQCT bietet die Möglichkeit der volumetrischen Messung der Knochendichte mit Hilfe energiereicher Strahlung. Die Ergebnisse werden in  $\text{g/cm}^3$  ausgedrückt [Kann et al. 2001].

Die in  $\text{g/cm}^3$  erhaltenen Messergebnisse werden mit den Messergebnissen eines Normalkollektivs verglichen und als T- und Z-Score in Standardabweichungen (SD) zum Normalkollektiv angegeben. Der Z-Score gibt die Abweichung des Patientenmesswertes vom Mittelwert Gleichaltriger an. Der T-Score bezieht sich auf die Abweichung vom Mittelwert gesunder junger Frauen.

Nach der WHO-Definition der Osteoporose wird ein T-Score  $> -1$  SD als normal angesehen. Ein T-Score  $\leq -1$  SD aber größer als  $-2,5$  SD wird als Osteopenie bezeichnet und ein T-Score  $\leq -2,5$  SD wird als densitometrische Osteoporose eingestuft [WHO 1994]. Diese WHO-Definition bezieht sich allerdings auf die Knochendichtemessung mittels DXA (Doppelröntgenenergie-Absorptiometrie) und auf die Knochendichte



postmenopausaler Frauen. An der Studie haben sowohl weibliche als auch männliche Patienten sehr unterschiedlichen Alters teilgenommen. Aus diesem Grund wurde zur Bewertung der Knochendichte der Z-Score ausgewählt, da dieser wie oben erwähnt das Alter des Patienten berücksichtigt. Bei einem Z-Score von  $>-1$  SD wird die Knochendichte im Rahmen der vorliegenden Studie als normwertig eingestuft. Bei einem Z-Score  $<-1$  SD bis  $-2$  SD wird sie als niedrig eingestuft und bei einem Z-Score  $<-2$  SD als erniedrigt.

#### **2.2.2.2 Primärer Hyperparathyreoidismus**

Der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) ist die häufigste Organmanifestation der MEN1 und stellt in 50-100% der Patienten die Erstmanifestation dar [Langer et al. 2004]. Bis zum 30. Lebensjahr tritt ein pHPT bei mehr als 90% der MEN1-Patienten auf [Burgess et al. 1999]. Eine dauerhaft erhöhte Parathormon-Konzentration führt durch osteoklastische Knochenresorption zu einem erhöhten Knochenumsatz und zu einer erhöhten Calcium-Konzentration im Blut. Der erhöhte Knochenumsatz führt bei einem von 4 Patienten zu einer Osteopenie (Z-Score niedriger als  $-2$  SD) [Marx, 2000].

Für die Studie wurde intaktes Parathormon (iPTH) im Serum und die Gesamtcalcium-Konzentration (Ca) im Serum bestimmt.

**Parathormon** (PTH) wird von den Nebenschilddrüsen produziert. Es reguliert die extrazelluläre Calcium-Konzentration und den Knochenstoffwechsel. Hohe Calcium-Konzentrationen im Serum hemmen die PTH-Sekretion, durch niedrige Calcium-Konzentrationen wird sie stimuliert. Die PTH-Moleküle binden an Typ-1 Parathormon-Rezeptoren im Zielgewebe. Im Knochen kommt es zur osteoklastischen Knochenresorption. Die Niere wird durch PTH zur Produktion von 1,25-Dihydroxyvitamin D stimuliert, das wiederum die Calciumabsorption aus dem Darm erhöht. In den Nierentubuli wird die transzelluläre Calciumresorption gesteigert [Marx et al. 2000].

Für die Studie wurde PTH mit Hilfe eines kompetitiven Immunoassays mit direktem Chemilumineszenzverfahren mit dem ADVIA Centaur<sup>®</sup> der Firma Bayer Healthcare bestimmt. Zur Ermittlung der Präzision wurden vom Hersteller 3 Proben 12mal in 12 Ansätzen auf 3 Systemen ( $n = 144$  für jede Probe) über einen Zeitraum von 4 Tagen getestet. Dabei wurden folgende Ergebnisse ermittelt:

**Tab. 2.17: Präzision der PTH-Bestimmung:**

Mittelwert in ng/l, Intra-Assay Variationskoeffizient in %, Inter-Assay Variationskoeffizient in %.

Mittelwert (ng/l)	Intra-Assay Variationskoeffizient (%)	Inter-Assay Variationskoeffizient (%)
40,4	5,2	5,8
223,8	3,4	1,5
859,3	3,5	2,8

Laut Hersteller kann der ADVIA Centaur®-iPTH-Test Konzentrationen an intaktem PTH bis zu Werten von 1900 ng/l messen. Die analytische Sensitivität wird mit 2,5 ng/l angegeben. Der Normbereich für Parathormon liegt bei 11 – 65 ng/l.

**Calcium** (Ca) wird im Körper des Menschen besonders für den Aufbau der Knochen und der Zähne benötigt. Des Weiteren spielt Calcium eine entscheidende Rolle bei der elektromechanischen Kopplung der Muskulatur sowie als second messenger bzw. Kofaktor vieler Enzyme. Der Calciumhaushalt wird durch die 3 Hormone Kalzitinin, Vitamin-D-Hormon (Calcitriol) und Parathormon reguliert. Kalzitinin senkt die Calcium-Konzentration im Blut durch eine Steigerung der renalen Calcium-Ausscheidung und einen vermehrten Einbau von Calcium in den Knochen. Vitamin-D-Hormon und Parathormon führen zu einer Erhöhung der Calcium-Konzentration im Blut (siehe oben) [Brüning et al. 2001].

Für die Studie wurde das Calcium im Serum mit Hilfe des SYNCHRON® der Firma Beckman Coulter durch indirekte Potenziometrie mittels einer calciumionenselektiven Elektrode in Verbindung mit einer Natrium-Referenzelektrode bestimmt. Zur Ermittlung der Präzision wurden vom Hersteller zwei Proben über 20 Tage, bei zwei Läufen pro Tag und zwei Bestimmungen pro Lauf getestet. (n = 80 für jede Probe). Dabei wurden folgende Ergebnisse ermittelt:

**Tab. 2.18: Präzision der Ca-Bestimmung:**

Mittelwert in mg/dl, Intra-Assay Variationskoeffizient in %, Inter-Assay Variationskoeffizient in %.

Mittelwert (mg/dl)	Intra-Assay Variationskoeffizient (%)	Inter-Assay Variationskoeffizient (%)
7,69	2,2	2,0
13,45	1,0	0,9

Laut Hersteller kann das SYNCHRON® Konzentrationen an Calcium bis zu Werten von 5 mmol/l messen. Die analytische Sensitivität wird mit 0,5 mmol/l angegeben. Der Normbereich für Calcium liegt bei 2,1 - 2,6 mmol/l.

#### **2.2.2.2.1 Operationsverfahren, Rezidivrate und Hypoparathyreoidismus**

Im Rahmen der Studie wurde retrospektiv erhoben, ob bei den einzelnen Patienten ein primärer Hyperparathyreoidismus bekannt ist und ob im Vorfeld der jetzigen Studie bereits eine operative Therapie des pHPT erfolgte.

Die Parathyreoidektomie ist die einzige kausale Therapie des pHPT. Ziel einer optimalen chirurgischen Versorgung ist zum einen die langfristige Beseitigung der Hyperkalzämie mit einem möglichst minimalen Risiko eines Rezidivs und damit einer erneuten OP Indikation. Zum anderen soll eine permanente Hypokalzämie verhindert werden [Langer et al. 2004]. Hierbei müssen die Besonderheiten des pHPT im Rahmen der MEN1 im Vergleich zum sporadischen pHPT beachtet werden, wie die Hyperplasie meist aller NSD statt eines einzelnen Adenoms, der häufig metachrone Befall der NSD, die hohe Rezidivrate, die häufigere Ektopie und das häufigere Vorliegen überzähliger NSD.

Eine selektive Drüsenextirpation (1-3 Drüsen) kommt aufgrund der hohen Rezidivrate bei der MEN1-Erkrankung nicht in Frage [Hellman et al. 1998].

Es werden heute zur operativen Versorgung des Hyperparathyreoidismus im Rahmen der MEN1-Erkrankung zwei verschiedene Operationsverfahren empfohlen. Zum einen die subtotale Parathyreoidektomie (stPTX), das heißt eine  $3\frac{1}{2}$ -Drüsenresektion mit oder ohne Thymektomie und zum anderen die totale Parathyreoidektomie (tPTX) mit zervikaler Thymektomie. Bei Letzterer werden alle Nebenschilddrüsen entfernt und eine bilaterale zervikale Thymektomie durchgeführt. Dann werden ca. 20 Stückchen Nebenschilddrüsenengewebes in den nicht dominanten Unterarm transplantiert [Langer et al. 2004]. Hierdurch wird im Falle eines Rezidivs keine erneute Halsoperation notwendig. Die Entfernung eines oder mehrerer Fragmente aus dem Unterarm kann in Lokalanästhesie durchgeführt werden.

Für die Studie wurde retrospektiv erhoben, welches operative Verfahren angewandt wurde und ob es zu Komplikationen, wie einer Persistenz oder eines Rezidives des pHPT oder zur Ausbildung eines Hypoparathyreoidismus kam.

#### **2.2.2.2 Kontrollierter und unkontrollierter pHPT**

Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Patienten mit einem kontrollierten Hyperparathyreoidismus und Patienten mit einem unkontrollierten Hyperparathyreoidismus. Christiansen et al. untersuchten in einer Follow-up Studie die Knochendichte von 25 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus. Es zeigte sich, dass die Parathyreoidektomie Einfluss auf die Knochendichte nimmt und ein Großteil des präoperativen Verlustes an Knochendichte innerhalb von 36 Monaten nach erfolgter Parathyreoidektomie zurückgewonnen wird [Christiansen et al. 1999].

Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie der pHPT als kontrolliert eingestuft, wenn eine Parathyreoidektomie erfolgte und seit dieser mindestens 36 Monate vergangen waren, ohne dass ein Rezidiv des pHPT auftrat. Außerdem wurde der pHPT als kontrolliert eingestuft, wenn zwar nach der primären PTX ein Rezidiv des pHPT auftrat, aber eine erneute Operation erfolgte und seit dieser mindestens 36 Monate vergangen waren, ohne dass ein erneutes Rezidiv auftrat. Der pHPT wurde als unkontrolliert eingestuft, wenn keine PTX erfolgte oder seit der Operation weniger als 36 Monate vergangen waren oder wenn aktuell ein Rezidiv des pHPT vorlag.

#### **2.2.2.3 Hypercortisolismus**

Auch ein Hypercortisolismus im Rahmen eines ACTH-produzierenden Hypophysenadenoms (M.Cushing) oder im Rahmen eines cortisolproduzierenden Nebennierenadenoms kann zur Osteopenie oder zur Osteoporose führen. Cortisol stimuliert die Knochenresorption und hemmt den Knochenaufbau. Ein Exzess an Glucocorticoiden führt zu einer Hemmung der Ausdifferenzierung von pluripotenten mesenchymalen Stammzellen zu Osteoblasten [Tauchmanova et al. 2006] und zur Induktion der Apoptose von bereits gebildeten Osteoblasten und Osteozyten [Mancini et al. 2004]. Es kommt zu einer geringeren Produktion von Wachstumsfaktoren und Proteinen der Knochenmatrix. Des Weiteren wird die intestinale Calciumabsorption gehemmt [Tauchmanova et al. 2006].

Für die Studie wurde Cortisol im Serum und im 24h Sammelurin bestimmt und ACTH im EDTA-Blut (siehe 2.2.1.1.2, Seite 8-9).

#### **2.2.2.4 Hypophyseninsuffizienz**

Im Rahmen der MEN1-Erkrankung kann es durch das verdrängende Wachstum eines Hypophysenadenoms zu einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz kommen.

Vor allem durch den Hypogonadismus führt die Hypophysenvorderlappeninsuffizienz sowohl bei der Frau als auch beim Mann zu einem Mangel an Knochenmasse und einem erhöhten Risiko für osteoporotische Frakturen [Kann et al. 2000].

Aber auch ein Mangel an Wachstumshormon im Sinne einer somatotropen Insuffizienz geht mit einer verminderten Knochendichte einher [Arwert et al. 2005].

Für die Studie wurden die basalen Hormonparameter der somatotropen Achse (hGH und IGF-1, siehe 2.2.1.1.3, Seite 10-12) und der gonadotropen Achse (LH, FSH, Estradiol, Progesteron, Testosteron und SHBG, siehe 2.2.1.1.4, Seite 13-18) der Hypophyse bestimmt. Bei 13 der untersuchten Patienten wurde ein Hypophysenstimulationstest zur Feststellung einer eventuell vorliegenden Hypophyseninsuffizienz durchgeführt (siehe 2.2.1.3, Seite 20-23).

### **2.2.3 Lebensqualität**

Zur Untersuchung der Lebensqualität haben die Patienten drei verschiedene Fragebögen ausgefüllt: das Nottingham health profile, den Quality of life AGHDA und den EORTC-QLQ-C30.

#### **2.2.3.1 Nottingham Health Profile**

Das Nottingham Health Profile (NHP) von Hunt, McEwen und McKenna ist ein weitverbreiteter Fragebogen zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es erfasst physische und psychosoziale Gesundheitsprobleme einschließlich der dadurch beeinträchtigten alltäglichen Aktivitäten.

Das NHP umfasst 38 Items, die insgesamt 6 verschiedenen Skalen zugeordnet werden. Energieverlust (3 Items), Schmerz (8 Items), emotionale Reaktion (7 Items), Schlafprobleme (5 Items), soziale Isolation (5 Items) und Mobilitätsverlust (8 Items) [Hinz et al. 2003]. In einer Tabelle im Anhang (siehe Seite 139) sind die 38 Items des Fragebogens aufgeführt.

Die Items sind mittels eines dichotomen Antwortschemas („trifft zu“ / „trifft nicht zu“) zu beantworten. Jedes Item der 6 Skalen hat eine eigene Gewichtung. Die Summe der gewichteten Werte einer Skala ergeben 100. Das heißt eine Skala erhält den Wert 100, wenn alle ihr zugeordneten Items als zutreffend angekreuzt werden. Wenn kein Item einer Skala als zutreffend angekreuzt wurde, ergibt das den Wert 0 für diese Skala. Hierbei stehen hohe Werte für eine niedrige Lebensqualität.

#### **2.2.3.2 Quality of life AGHDA**

Der Quality of life - Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults wurde entwickelt zur Erhebung der Lebensqualität für Erwachsenen mit Wachstumshormon-Mangel. Der Fragebogen besteht aus 25 Items, die mittels eines dichotomen Antwortschemas („ja“ / „nein“) zu beantworten sind. Jedes mit „ja“ beantwortete Item ergibt einen Punkt, so dass sich für den QoL-AGHDA Werte zwischen 0 – 25 ergeben. Hierbei stehen hohe Werte für eine niedrige Lebensqualität [McKenna et al. 1999]. In einer Tabelle im Anhang (siehe Seite 142) sind die 25 Items des Fragebogens aufgeführt.

Ein Wert von mindestens 11 Punkten im QoL-AGHDA wird in den Leitlinien des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) als eines von 3

Einschlusskriterien gefordert, die für den sinnvollen Einsatz einer Hormonersatztherapie bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel sprechen [NICE, 2003].

An den Leitlinien des NICE orientiert, wird in dieser Studie erst bei einem Punktwert von mindestens 11 von einer erniedrigten Lebensqualität gesprochen. Ein Wert von weniger als 11 Punkten wird als unauffälliger Befund eingestuft.

### **2.2.3.3 EORTC-QLQ-C30 Version 3.0**

Der EORTC-QLQ-C30 ist ein Fragebogen der European Organisation for Research on Treatment of Cancer zur Erhebung der Lebensqualität von Krebspatienten. Der Fragebogen besteht aus 30 Fragen und deckt mit Fragen zur physischen und psychischen Befindlichkeit und zur sozialen Situation die Grundkomponenten der Lebensqualität ab. Der EORTC-QLQ-C30 beinhaltet neun Multi-Item-Skalen: 5 funktionale Skalen, 3 Symptomskalen und eine Skala zur globalen Bewertung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes. Die zusätzlichen 6 Einzel-Items beziehen sich auf Symptome, die häufig von Krebspatienten geäußert werden [Aaronson et al. 1993]. Die Tab. 2.19 gibt einen Überblick über die Skalen und Einzel-Items des EORTC QLQ-C30. In einer Tabelle im Anhang (siehe Seite 144) sind die einzelnen Items des Fragebogens aufgeführt.

Die Skalierung der ersten 28 Items erfolgt mit einer vierstufigen Linkert-Skala, die sich auf die Erlebnisintensität „überhaupt nicht“ (1), „wenig“ (2), „mäßig“ (3) und „sehr“ (4) bezieht. Zur Auswertung des EORTC-QLQ-C30 werden die Punktwerte einer Skala addiert und dann durch die Anzahl der Items dividiert. Das heißt, wenn die ersten 5 Fragen (siehe Tabelle im Anhang, Seite 144), die alle zur Skala „physische Leistungsfähigkeit“ gehören, zum Beispiel mit „wenig“, „mäßig“, „überhaupt nicht“, „überhaupt nicht“, „überhaupt nicht“ beantwortet wurden, addiert man  $2+3+1+1+1$  und dividiert dann durch die Anzahl der Frage (5). Der resultierende Wert (in diesem Beispiel 1,6) wird linear transformiert, so dass sich eine Prozentskala von 0 bis 100 ergibt (in diesem Beispiel erhält der Patient für die Skala „physische Leistungsfähigkeit“ den Wert 66,67).

Hohe Werte stehen innerhalb der funktionalen Skalen (z. B. „physische Leistungsfähigkeit“) für ein gutes Befinden. Innerhalb der Symptomskalen (z. B. „Müdigkeit“) und der Einzel-Items (z. B. „Diarrhoe“) hingegen stehen hohe Werte für eine große Anzahl an Krankheitssymptomen und damit einer niedrigen Lebensqualität.

Die Skalierung der globalen Skala der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes (Frage 29, 30) erfolgt mittels einer siebenstufigen visuellen Analogskala von 1 „sehr schlecht“ bis 7 „ausgezeichnet“. Die resultierenden Werte werden auch hier linear in Werte zwischen 0 und 100 transformiert. Hier stehen hohe Werte für eine hohe Lebensqualität [EORTC, 2001].

Schwarz et al. publizierten eine Studie, in der sie 2041 Personen der deutschen Allgemeinbevölkerung den EORTC-QLQ-C30 ausfüllen ließen. Die von Schwarz et al. erhobenen Mittelwerte und Standardabweichungen der verschiedenen Skalen und Einzel-Items sind in Tabellen im Anhang (siehe Seite 145 bis 148) dargestellt. Es zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit der Werte von Alter und Geschlecht der Patienten [Schwarz et al. 2001].

Für die Studie wurden die Werte der einzelnen Skalen und Einzel-Items mit den von Schwarz et al. erhobenen Referenzwerten der jeweiligen Altersgruppe und des jeweiligen Geschlechts verglichen. Bezogen auf die Symptomskalen und Einzel-Items (hier stehen hohe Werte für eine niedrige Lebensqualität) werden Punktwerte  $< +1SD$  als unauffällig und Punktwerte größer als  $+2SD$  als auffällige Befunde eingestuft. Punktwerte, die zwischen diesen beiden Bereichen liegen, werden als grenzwertig bezeichnet.

Bezogen auf die funktionalen Skalen und die globale Skala der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes (hier stehen hohe Werte für eine hohe Lebensqualität), werden Punktwerte  $> -1SD$  als unauffällig und Punktwerte  $< -2SD$  als auffällige Befunde eingestuft. Punktwerte, die zwischen diesen beiden Bereichen liegen, werden als grenzwertig bezeichnet.



**Tab. 2.19: Skalen und Einzel-Items des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens.**

Skalen		Anzahl Items	Nummer im Fragebogen
5 funktionale Skalen	physische Leistungsfähigkeit	5 Items	1 – 5
	Beruf/ Haushalt	2 Items	6, 7
	Erinnerung/ Konzentration	2 Items	20, 25
	emotionales Befinden	4 Items	21 – 24
	Familie/ Unternehmungen	2 Items	26, 27
3 Symptomskalen	Müdigkeit	3 Items	10, 12, 18
	Übelkeit/ Erbrechen	2 Items	14, 15
	Schmerzen	2 Items	9, 19
globale Skala der Lebens- qualität und des Gesundheits- zustandes	Lebensqualität	1 Item	29
	Gesundheitszustand	1 Item	30
6 Einzel-Items	Dyspnoe	1 Item	8
	Schlaflosigkeit	1 Item	11
	Appetit	1 Item	13
	Obstipation	1 Item	16
	Diarrhoe	1 Item	17
	Finanzielle Probleme	1 Item	28

## 2.2.4 Körperzusammensetzung

### 2.2.4.1 Body Mass Index (BMI)

Der Body Mass Index (BMI) dient als Orientierungsgröße der Körperfülle und der Beurteilung erhöhter Fettmasse [Bergmann et al. 1999]. Er wird aus dem Quotienten Körpergewicht in kg pro Körpergröße in m zum Quadrat berechnet. Der BMI sollte zwischen  $18,5 - 25 \text{ kg/m}^2$  liegen. Nach der WHO-Klassifikation für den BMI unterscheidet man folgende Kategorien [WHO 2000]:

Tab. 2.20: WHO-Klassifikation für den BMI.

Bezeichnung	BMI in $\text{kg} / \text{m}^2$
Untergewicht	< 18,5
Normgewicht	18,5 - 24,9
Übergewicht	25 - 29,9
Adipositas Grad I	30 - 34,9
Adipositas Grad II	35 - 39,9
Adipositas Grad III	$\geq 40$

### 2.2.4.2 Bioelektrische Impedanz Analyse

Im Bereich der Endokrinologie & Diabetologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg/Philipps-Universität wurde mit Hilfe der Bioelektrischen-Impedanz-Analyse die Körperzusammensetzung der Marburger MEN1-Patienten untersucht.

#### 2.2.4.2.1 Messprinzip

Die Bioelektrische Impedanz Analyse beruht auf der elektrischen Widerstandsmessung des menschlichen Körpers. Über je 2 Hautelektroden an Hand und Fuß wird mittels eines Impedanz-Analyse-Gerätes ein elektrisches Wechselstromfeld erzeugt. Im menschlichen Körper wirken zwei verschiedene elektrische Widerstände. Zum einen der kapazitive Widerstand (reactance) und der spezifische Widerstand (resistance). Der kapazitive Widerstand ist auf die Zellmembranen zurückzuführen. Der spezifische Widerstand wird durch die extra- und intrazelluläre Flüssigkeit bedingt. Der Begriff der Impedanz vereint diese beiden Widerstände miteinander [Kyle et al. 2004]. Die verschiedenen Gewebe des Körpers haben unterschiedliche Widerstände. Auf Grund dieser Unterschiede kann man aus der Widerstandsmessung des Körpers Rückschlüsse auf die Körperzusammensetzung ziehen.

#### 2.2.4.2.2 Messtechnik

Die Messung erfolgt am liegenden Patienten mit dem BIA-2000 Multi-Frequency-Analyser der Firma Data Input. Der Patient muss sich so weit entkleiden, dass je 2 Gel-Elektroden an Hand und Fuß befestigt werden können. Dann wird das Messgerät mit den Elektroden verbunden und die Messung gestartet. Die Auswertung der Messungen erfolgte mit der Nutri 4 Body Composition Software.

#### 2.2.4.2.3 Messwerte

##### Fettmasse

Das in den Fettzellen des Fettgewebes gespeicherte Körperfett wird in kg berechnet (Körpergewicht in kg – Magermasse in kg) und prozentual auf das gesamte Körpergewicht bezogen.

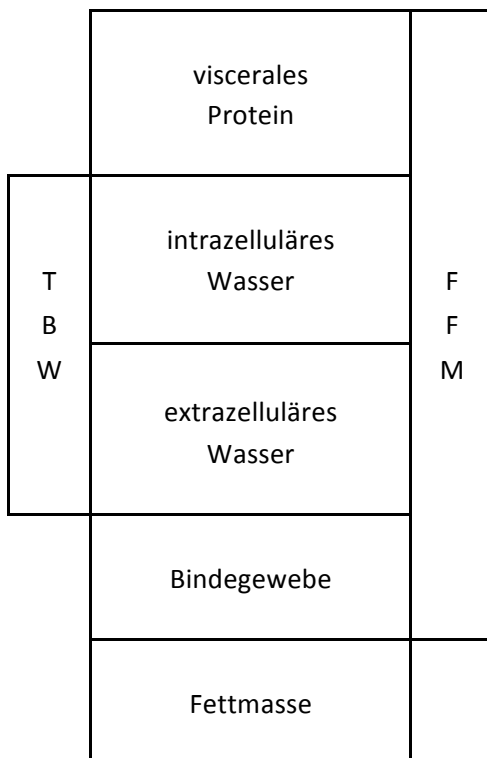
##### Magermasse (Fat Free Mass / FFM)

Die Magermasse in kg ist alles, was nicht der Fettmasse entspricht. Sie setzt sich zusammen aus Body Cell Mass (BCM) und Extra Cellular Mass (ECM).

##### Körperwasser (Total Body Water / TBW)

Das Körperwasser setzt sich aus der intrazellulären Flüssigkeit und der extrazellulären Flüssigkeit zusammen und wird in Liter (l) angegeben.

**Abb. 2.2: Schematische Darstellung der Magermasse (FFM), des Körperwassers (TBW) und der Fettmasse.**



### 3 Ergebnisse

Bei 13 Patienten (57%) stellte ein primärer Hyperparathyreoidismus die Erstmanifestation der MEN1-Erkrankung dar (8 Männer, 3 Frauen). Bei 6 Patienten (26%) war als erste Manifestation die Hypophyse betroffen (3 Männer, 3 Frauen): bei 5 der Patienten in Form eines Prolaktinoms, bei einem Patienten in Form eines TSH-produzierenden Hypophysenkarzinoms. Bei einer Patientin (4%) manifestierte sich die MEN1-Erkrankung erstmals in Form eines Karzinoids des Magens. Bei einem Patienten (4%) lag als Erstmanifestation ein adrenales Cushingsyndrom vor. Bei einem Patienten (4%) lag bei Erstmanifestation der MEN1-Erkrankung sowohl ein Hypophysenadenom (Prolaktinom), ein primärer Hyperparathyreoidismus als auch ein multifokales endokrines Karzinom des Pankreas und des Duodenums vor.

Eine Patientin (4%) befindet sich aufgrund der molekulargenetischen Diagnose einer MEN1-Erkrankung im regelmäßigen Screening. Bisher ist es ausschließlich zur Ausbildung von nicht funktionellen endokrinen Tumoren des Pankreas gekommen.

Insgesamt hatte sich bis zum Untersuchungszeitpunkt bei 22 Patienten (96%) ein primärer Hyperparathyreoidismus manifestiert. Bei 18 Patienten (78%) lagen neuroendokrine Tumore des Pankreas oder des Duodenum vor. Dabei lagen bei sieben Patienten ein oder mehrere Gastrinome, bei 11 Patienten nicht funktionelle endokrine Tumore, bei einer Patientin ein Glukagonom und bei einem Patienten ein neuroendokrines Karzinom vor. Bei 4 Patienten (17%) lag ein Karzinoid vor. In zwei Fällen handelte es sich um ein Lungenkarzinoid, in einem Fall um ein Karzinoid des Thymus und in einem Fall um ein Karzinoid des Magens.

Bei 9 Patienten (39%) ist eine Beteiligung der Hypophyse sicher. In 8 Fällen handelt es sich um ein Prolaktinom, in einem Fall um ein TSH-produzierendes Karzinom.

Bei 8 der Patienten (35%) liegt eine Beteiligung der Nebenniere vor. Nur bei einem dieser 8 Patienten liegt mit einem adrenalen Cushing Syndrom eine hormonaktive Form der Nebennierenbeteiligung vor.

### 3.1 Hypophysenbeteiligung

#### 3.1.1 Basale Hormonparameter

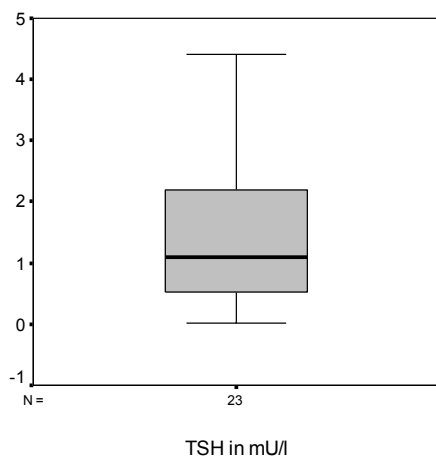
##### 3.1.1.1 Thyreotrope Achse

Die Tabelle 3.1.1 und die Abbildungen 3.1.1 und 3.1.2 geben einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der basalen TSH-Konzentration im Serum in mU/l und der fT<sub>3</sub>- und fT<sub>4</sub>-Konzentrationen im Serum in pmol/l. Von den 23 untersuchten Patienten weisen 3 Patienten (13%) eine erniedrigte und 20 Patienten (87%) eine normwertige TSH-Konzentration im Serum auf (Abb. 3.1.1). Von den 23 untersuchten Patienten liegt bei einem Patienten (4%) eine erhöhte fT<sub>4</sub>-Konzentration im Serum vor (Abb. 3.1.2). Bei allen anderen Patienten liegt die fT<sub>4</sub>-Konzentration im Normbereich. Keiner der Patienten weist eine auffällige fT<sub>3</sub>-Konzentration im Serum auf.

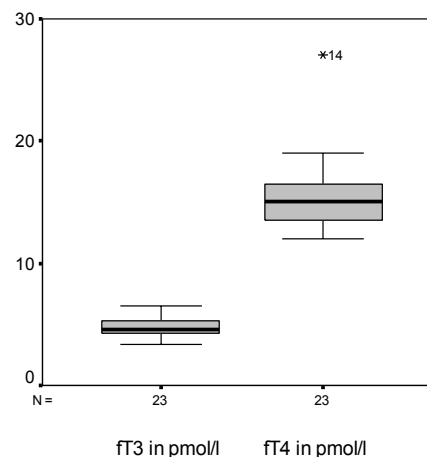
**Tab. 3.1.1:** Basale TSH-Konzentration im Serum in mU/l und fT<sub>3</sub>- und fT<sub>4</sub>-Konzentration im Serum in pmol/l.

	TSH	fT <sub>3</sub>	fT <sub>4</sub>
Normbereich	0,35 – 4,5	3,1 – 6,5	10 - 22
Mittelwert	1,48	4,78	15,57
Median	1,10	4,60	15,00
Standardabweichung	1,146	0,761	3,188
Minimum	0,01	3,40	12,00
Maximum	4,40	6,50	27,00
Anzahl	23	23	23

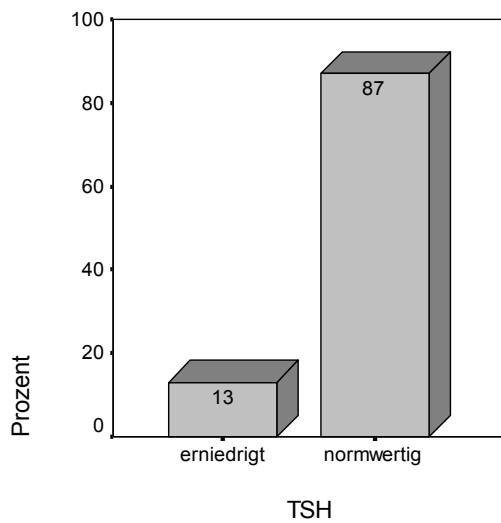
**Abb. 3.1.1:** Basales TSH im Serum in mU/l.



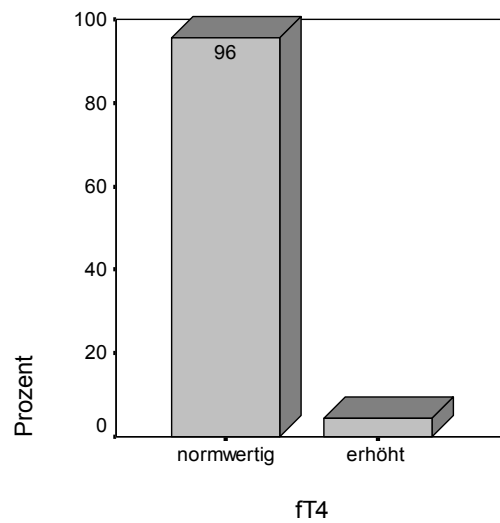
**Abb. 3.1.2:** Freies T<sub>3</sub> und freies T<sub>4</sub> im Serum in pmol/l.



**Abb. 3.1.3: Anteil der Patienten mit erniedrigten, und normwertigen TSH-Werten in Prozent.**



**Abb. 3.1.4: Anteil der Patienten mit normwertigen und erhöhten fT<sub>4</sub>-Werten in Prozent.**



Es liegen insgesamt bei 3 (13%) der 23 untersuchten Patienten Veränderungen der basalen Hormone der thyreotropen Achse vor (Abb. 3.1.3 und Abb. 3.1.4). Alle 3 weisen einen erniedrigten TSH Wert auf. Bei einem der Patienten (Nr. 14) ist eine Hypothyreose bekannt. Diese wurde mit 125 µg Levothyroxin (T<sub>4</sub>) substituiert. Das fT<sub>4</sub> im Serum war erhöht, so dass eine zu hoch dosierte Substitutionstherapie die erniedrigte TSH-Konzentration erklären kann. Bei dem zweiten Patienten (Nr. 6) liegt eine bekannte komplette Hypophysenvorderlappeninsuffizienz nach erfolgter Adenomresektion als Ursache des erniedrigten TSH vor. Unter Substitution von Levothyroxin (T<sub>4</sub>) lagen die peripheren Schilddrüsenhormone bei diesem Patienten im Normbereich.

Bei dem dritten Patient (Nr. 4) stieg das TSH auch nach Stimulation mit TRH (siehe 3.1.3) nicht adäquat an, so dass von einer thyreotropen Insuffizienz der Hypophyse auszugehen ist. Diese war bisher nicht bekannt. Die peripheren Schilddrüsenwerte lagen bei diesem Patienten ohne Substitutionstherapie im Normbereich. Im durchgeführten MRT konnte ein Mikroadenom der Hypophyse nicht sicher ausgeschlossen werden.

### 3.1.1.2 Corticotrope Achse

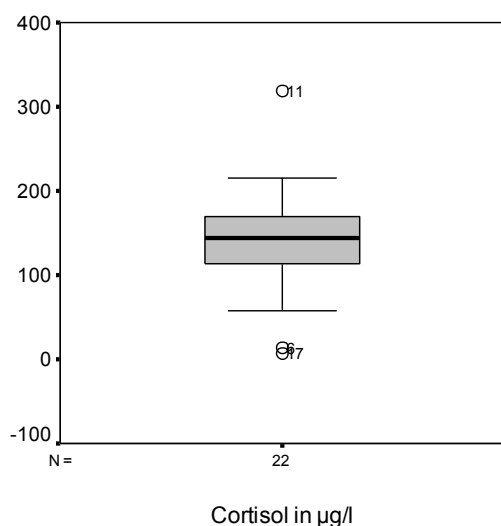
Die Tabelle 3.1.2 und die Abbildungen 3.1.5, 3.1.6, 3.1.7 und 3.1.8 geben einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der basalen Cortisol-Konzentration im Serum in  $\mu\text{g/l}$ , der Cortisol-Ausscheidung im 24h-Sammelurin in  $\mu\text{g/d}$  und der ACTH-Konzentration im EDTA-Blut in  $\text{pg/ml}$ . Von den 22 untersuchten Patienten haben 2 Patienten (9%) einen erniedrigten, 19 Patienten (86%) einen normwertigen und ein Patient (5%) einen erhöhten basalen Cortisol-Wert (Abb. 3.1.8).

Von den 20 untersuchten Patienten haben 3 Patienten (15%) eine erniedrigte, 15 Patienten (75%) eine normwertige und 2 Patienten (10%) eine erhöhte Cortisol-Ausscheidung im 24h-Sammelurin in  $\mu\text{g/d}$  (Abb. 3.1.9). Bei keinem der 23 untersuchten Patienten liegt eine erhöhte ACTH-Konzentration im EDTA-Blut vor.

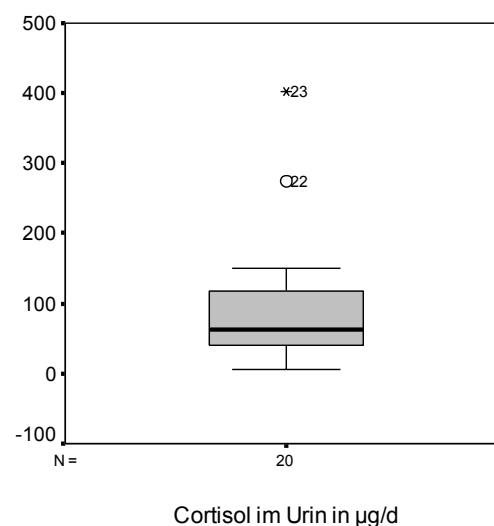
**Tab. 3.1.2: Basales Cortisol (8h) im Serum in  $\mu\text{g/l}$ , Cortisol im 24h-Sammelurin in  $\mu\text{g/d}$  und ACTH im EDTA-Blut in  $\text{pg/ml}$ .**

	Cortisol (8h) im Serum in $\mu\text{g/l}$	Cortisol im 24h Sammelurin in $\mu\text{g/d}$	ACTH in $\text{pg/ml}$
Normbereich	43 - 224	28,5 - 214	<60
Mittelwert	139,91	94,68	24,97
Median	143,50	62,95	25,00
Standardabweichung	66,750	94,509	12,746
Minimum	7,00	6,00	7,00
Maximum	319,00	401,50	50,00
Anzahl	22	20	23

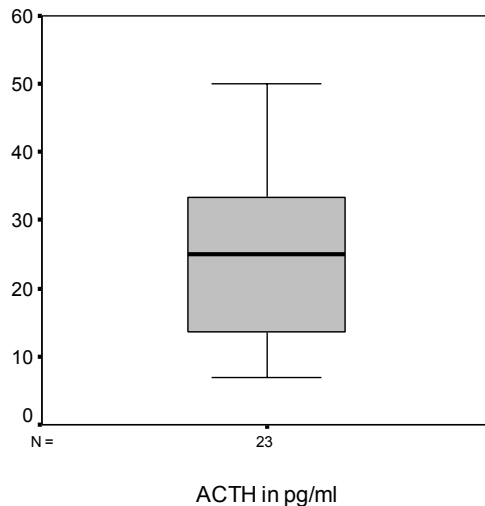
**Abb. 3.1.5: Basales Cortisol (8h) im Serum in  $\mu\text{g/l}$ .**



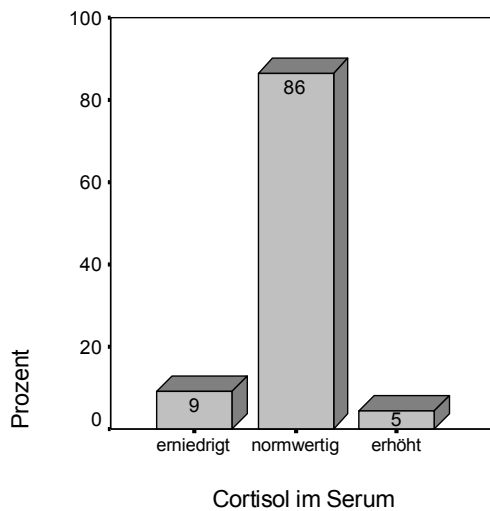
**Abb. 3.1.6: Cortisol im 24h Sammelurin in  $\mu\text{g/d}$ .**



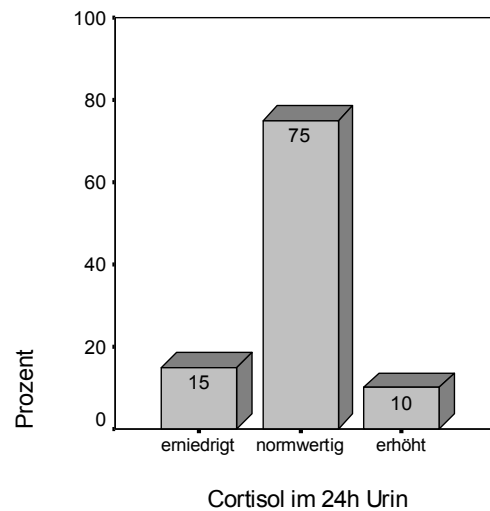
**Abb. 3.1.7: Basales ACTH im EDTA-Blut in pg/ml.**



**Abb. 3.1.8: Anteil der Patienten mit erniedrigten, normalen und erhöhten basalen Cortisol-Werten im Serum in Prozent.**



**Abb. 3.1.9: Anteil der Patienten mit normaler und erhöhter Cortisol Ausscheidung im 24h Sammelurin in Prozent.**



Insgesamt liegen bei 8 (36%) der 23 untersuchten Patienten Veränderungen der basalen Hormone der corticotropen Achse vor.

5 Patienten (22%) weisen entweder im Serum (2) oder im Urin (3) erniedrigte Cortisolwerte auf (Tab. 3.1.3). Bei den zwei Patienten (Nr. 6, Nr. 17) mit erniedrigter Cortisol-Konzentration im Serum (morgendlicher 8h Wert, vor Medikamenteneinnahme) ist eine komplette Hypophysenvorderlappeninsuffizienz nach Hypophysenoperation bekannt. Bei beiden liegt die Cortisol-Ausscheidung im 24h-Sammelurin unter Substitutionstherapie im Normbereich.

Bei zwei Patienten (Nr. 9, Nr. 12) liegt eine erniedrigte Cortisol-Ausscheidung im 24h-Sammelurin vor. Die basale Cortisol-Konzentration liegt im Normbereich und bei beiden Patienten kam es im Hypophysenstimulationstest zu einem adäquaten Anstieg des ACTHs und des Cortisols nach Stimulation mit CRH. Eine corticotrope Insuffizienz



als Ursache der niedrigen Cortisol-Ausscheidung im Sammelurin ist somit ausgeschlossen. Bei beiden Patienten war die Sammelmenge des Urins nicht angegeben. Es wurde jeweils mit einer geschätzten Urinmenge gerechnet. Es handelt sich somit in beiden Fällen wahrscheinlich um eine fehlerhafte Berechnung der Cortisol-Ausscheidung.

Bei Patient Nr. 10 liegt eine erniedrigte Cortisol-Ausscheidung im 24h-Sammelurin vor. Die basale Cortisol-Konzentration im Serum liegt im Normbereich. Ein Hypophysenstimulationstest liegt bei diesem Patienten nicht vor. Wenn man von einer fehlerfreien Sammlung der Urinmenge ausgeht, ist eine corticotrope Insuffizienz nicht sicher auszuschließen.

3 Patienten (13%) weisen entweder im Serum (1) oder im Urin (2) erhöhte Cortisolwerte auf (Tab. 3.1.4). Bei keinem dieser Patienten besteht eine medikamentöse Substitution von Glukokortikoiden.

Bei Patientin Nr. 11 liegt eine erhöhte basale Cortisol-Konzentration im Serum vor. Im 24h Sammelurin liegt die Cortisol-Ausscheidung im Normbereich, so dass der einmalig erhöht gemessene Wert im Serum als unspezifisch einzustufen ist.

Bei zwei Patienten (Nr. 22, Nr. 23) liegt eine erhöhte Ausscheidung von Cortisol im 24h Sammelurin vor. Bei beiden Patienten liegt ein unauffälliger MRT-Befund ohne Hinweis für ein Hypophysenadenom vor und die ACTH-Konzentration im EDTA-Blut liegt bei beiden im Normbereich.

**Tab. 3.1.3: Erniedrigte Cortisol-Konzentration im Serum oder im 24h Sammelurin.**

Nr.	Cortisol im Serum	Cortisol im Urin	ACTH
6	erniedrigt	normwertig*	normwertig
17	erniedrigt	normwertig*	normwertig
9	normwertig	erniedrigt	normwertig
10	normwertig	erniedrigt	normwertig
12	normwertig	erniedrigt	normwertig

\* Unter Substitutionstherapie

**Tab. 3.1.4: Erhöhte Cortisol-Konzentration im Serum oder im 24h Sammelurin.**

Nr.	Cortisol im Serum	Cortisol im Urin	ACTH
11	erhöht	normwertig	normwertig
22	normwertig	erhöht	normwertig
23	normwertig	erhöht	normwertig

### 3.1.1.3 Somatotrope Achse

Die Tabelle 3.1.5 und die Abbildungen 3.1.10 und 3.1.11 geben einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der basalen hGH-Konzentration im Serum in ng/ml und der basalen IGF-1-Konzentration im Serum in µg/l.

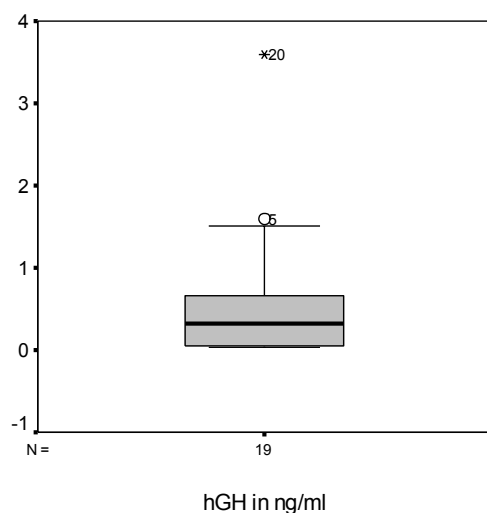
Bei 16 (84%) der 19 untersuchten Patienten liegen niedrige hGH Werte < 1 ng/ml vor. Bei 3 (16%) Patienten liegen mittlere hGH-Werte zwischen 1 und 10 ng/ml vor. Bei keinem Patienten liegen hohe hGH Werte über 10 ng/ml vor (Abb. 3.1.12).

Bei 2 Patienten liegt ein erniedrigter IGF-1-Wert vor, der mehr als -2 SD vom Mittelwert abweicht. Bei einem Patienten weicht der Wert mehr als 1,5 SD, aber weniger als 2 SD vom Mittelwert ab. Dieser Wert wird als Grauzone eingestuft. Bei einem Patienten weicht der Wert mehr als 2 SD ab und ist damit erhöht (Abb. 3.1.13). Bei 4 (17%) der insgesamt 23 Patienten der Studie liegen weder die basalen IGF-1-Konzentrationen noch die basalen hGH-Konzentrationen im Serum vor.

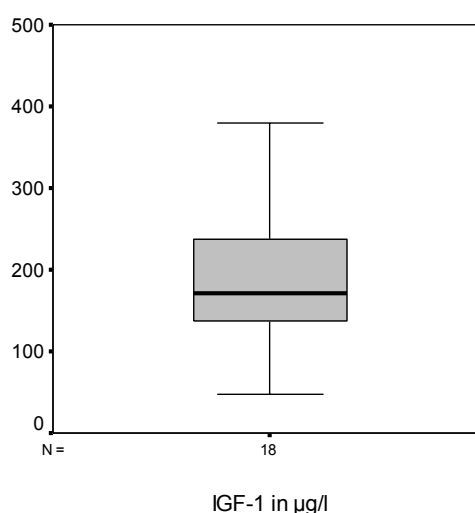
**Tab. 3.1.5:** Basales hGH im Serum in ng/ml und basales IGF-1 im Serum in µg/l.

	hGH in ng/ml	IGF-1 in µg/l
Mittelwert	0,59	185,67
Median	0,33	170,50
Standardabweichung	0,870	81,282
Minimum	0,04	48,00
Maximum	3,60	379,00
Anzahl	19	18

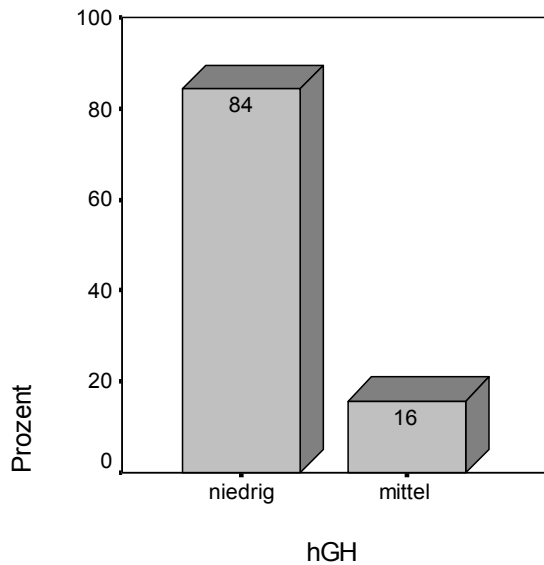
**Abb. 3.1.10:** Basales hGH im Serum in ng/ml.



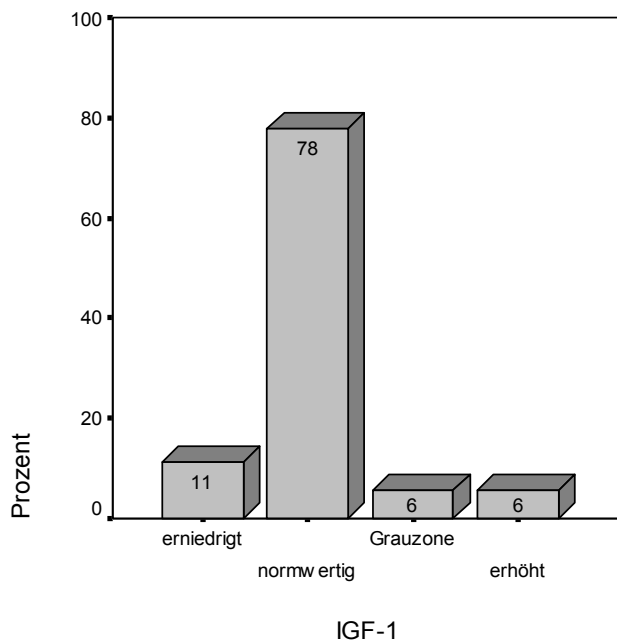
**Abb. 3.1.11:** Basales IGF-1 im Serum in µg/l.



**Abb. 3.1.12: Anteil der Patienten mit niedrigen und hohen hGH-Werten in Prozent.**



**Abb. 3.1.13: Anteil der Patienten mit erniedrigten, normwertigen, erhöhten IGF-1 Werten, oder Werten, die im Graubereich liegen.**



Es liegen bei 4 (21%) der 19 untersuchten Patienten Veränderungen der basalen Hormone der somatotropen Achse vor.

Bei den 2 Patienten (Nr. 6, Nr. 17) mit erniedrigter IGF-1-Konzentration ist eine komplette Hypophysenvorderlappeninsuffizienz nach Operation bekannt. Eine Substitutionstherapie von hGH erfolgt bei beiden Patienten bisher nicht.

Bei dem Patienten (Nr. 16) mit der IGF-1 Konzentration im Bereich der Grauzone liegt kein Stimulationstest der Hypophyse vor. Im aktuellen MRT zeigt sich bei Z.n. Resektion eines Prolaktinoms kein Anhalt für ein Tumorrezidiv.

Bei dem Patienten (Nr. 14) mit erhöhter IGF-1-Konzentration im Serum zeigt sich im MRT der Hypophyse kein Anhalt für ein Adenom der Hypophyse. Klinisch liegt ein akromegaler Habitus vor. Aus diesem Grund war ein Jahr vor dem jetzigen Untersuchungszeitpunkt ein oraler Glukosebelastungstest durchgeführt worden. Hier zeigte sich eine normale Suppression des Wachstumshormons unter Glucose-Exposition. Dies spricht gegen das Vorliegen eines hGH-produzierenden Hypophysenadenoms.

### 3.1.1.4 Gonadotrope Achse

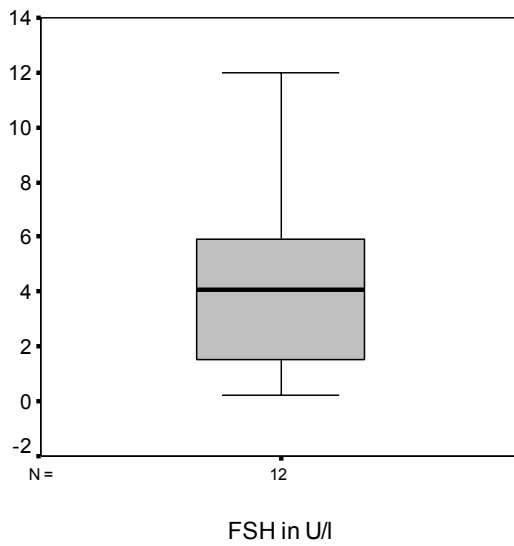
#### 3.1.1.4.1 Männer

Die Tabelle 3.1.6 und die Abbildungen 3.1.14 und 3.1.15 geben einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der basalen LH- und FSH-Werte im Serum in U/l. Von den 12 untersuchten Patienten haben 2 Patienten (17%) einen erniedrigten und 10 (83%) einen normwertigen FSH-Wert im Serum (Abb. 3.1.16). Die Patienten mit erniedrigter FSH-Konzentration im Serum haben ebenfalls eine erniedrigte LH-Konzentration im Serum (Abb. 3.1.17).

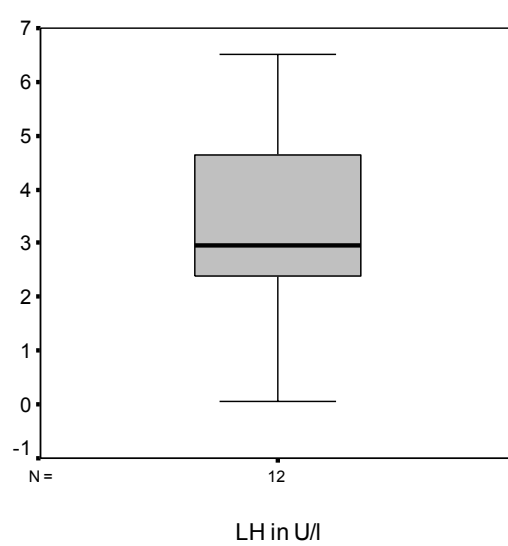
Tab. 3.1.6: Basales FSH in U/l und basales LH in U/l im Serum.

	FSH in U/l	LH in U/l
Normbereich	1,1 – 13,3	1,4 – 9,2
Mittelwert	4,55	3,30
Median	4,05	2,95
Standardabweichung	3,786	1,815
Minimum	0,20	0,06
Maximum	12,00	6,50
Anzahl	12	12

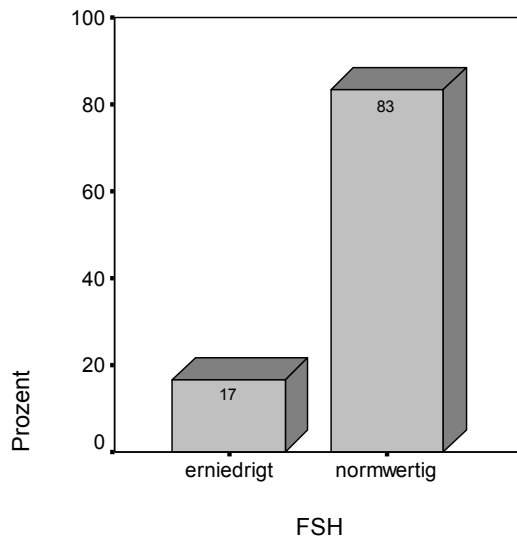
**Abb. 3.1.14: Basales FSH im Serum in U/l.**



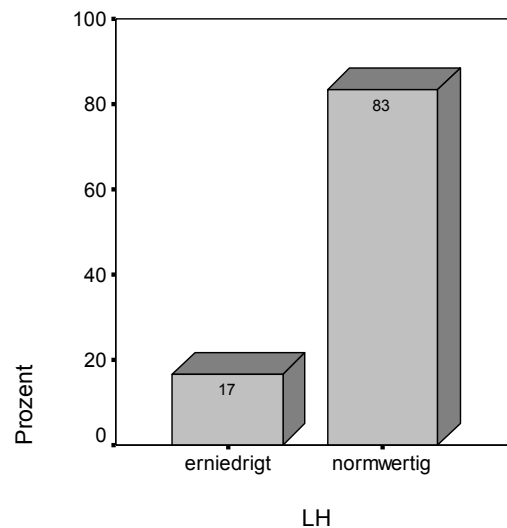
**Abb. 3.1.15: Basales LH im Serum in U/l.**



**Abb. 3.1.16: Anteil der Patienten mit erniedrigten, normalen und erhöhten FSH-Werten in Prozent.**



**Abb. 3.1.17: Anteil der Patienten mit erniedrigten, normalen und erhöhten LH-Werten in Prozent.**

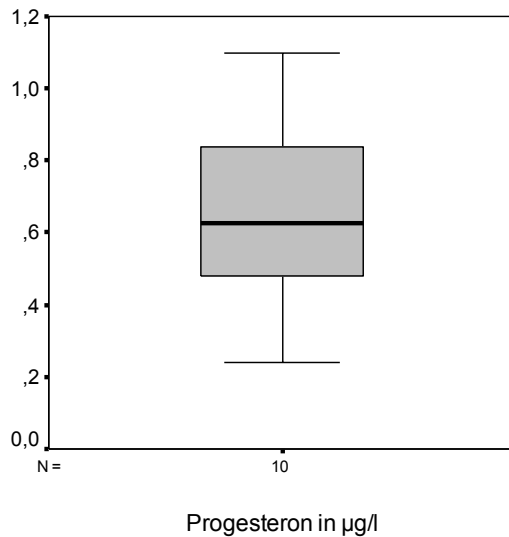


Die Tabelle 3.1.7 und die Abbildungen 3.1.18 und 3.1.19 geben einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der Progesteron-Werte im Serum in  $\mu\text{g/l}$  und der Estradiol-Werte im Serum in  $\text{ng/l}$ . Von den 10 untersuchten Patienten weist 1 Patient (10%) eine erniedrigte und 1 Patient (10%) eine erhöhte Progesteron-Konzentration im Serum auf. Bei den restlichen 8 Patienten (80%) liegen die Progesteron-Konzentrationen im Serum im Normbereich (Abb. 3.1.20). Von den 11 untersuchten Patienten weist 1 Patient (9%) eine erhöhte Estradiol-Konzentration im Serum auf. Bei den restlichen 10 Patienten (91%) liegen die Estradiol-Konzentrationen im Serum im Normbereich (Abb. 3.1.21).

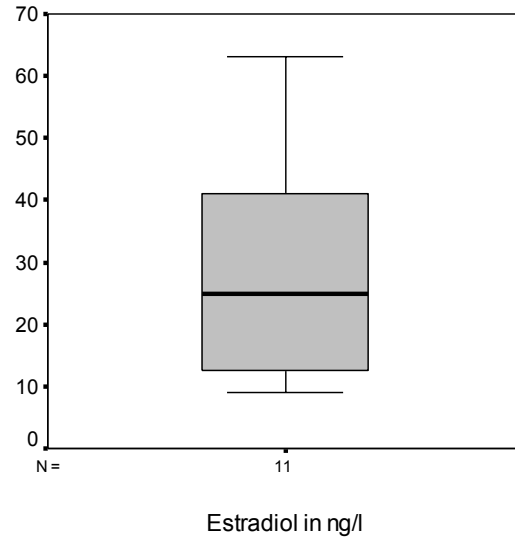
**Tab. 3.1.7: Progesteron in µg/l und Estradiol in ng/l im Serum.**

	Progesteron in µg/l	Estradiol in ng/l
Normbereich	0,28 - 1,04	0 - 52
Mittelwert	0,65	29,00
Median	0,63	25,00
Standardabweichung	0,268	18,259
Minimum	0,24	9,00
Maximum	1,10	63,00
Anzahl	10	11

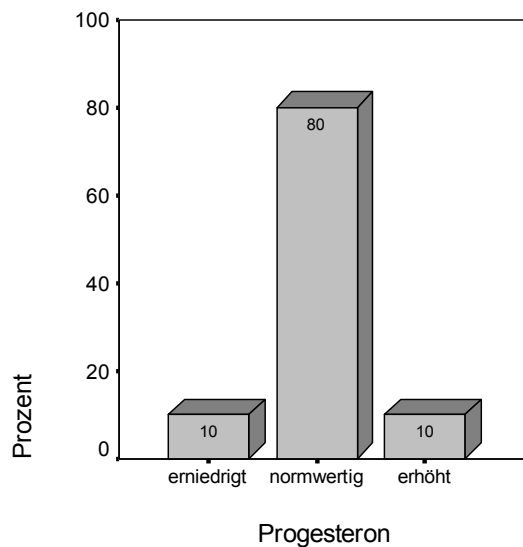
**Abb. 3.1.18: Progesteron im Serum in µg/l.**



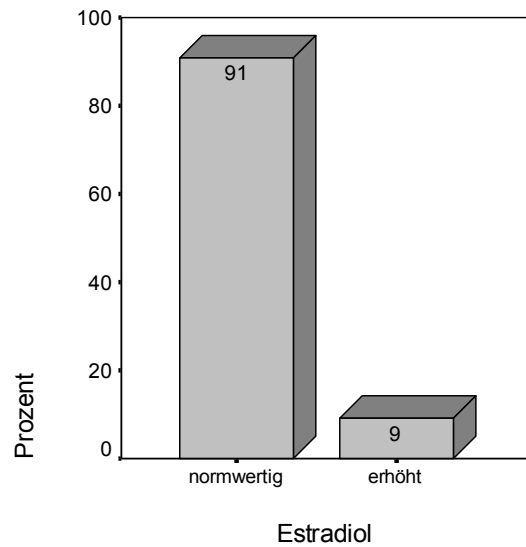
**Abb. 3.1.19: Estradiol im Serum in ng/l.**



**Abb. 3.1.20: Anteil der Patienten mit erniedrigten, normalen und erhöhten Progesteron-Werten in Prozent.**



**Abb. 3.1.21: Anteil der Patienten mit erniedrigten, normalen und erhöhten Estradiol-Werten in Prozent.**

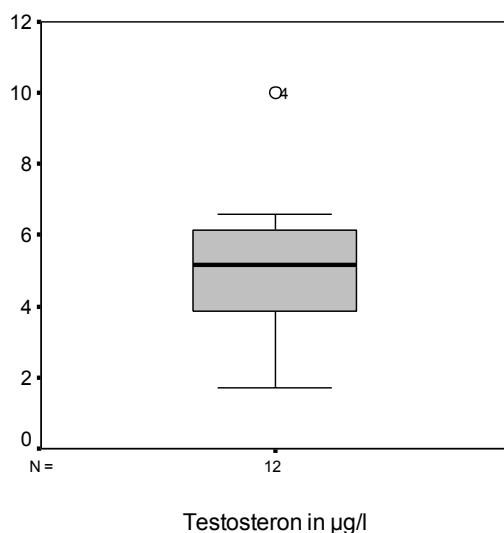


Die Tabelle 3.1.8. und die Abbildung 3.1.22. geben einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der Testosteron-Konzentration im Serum in  $\mu\text{g/l}$ . Von den 12 untersuchten Patienten haben 2 Patienten (17%) eine erniedrigte, 9 Patienten (75%) eine normwertige und 1 Patient (8%) eine erhöhte Testosteron-Konzentration im Serum (Abb. 3.1.23).

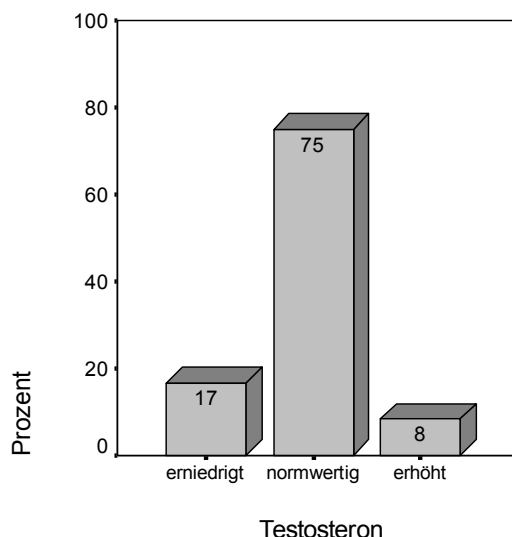
**Tab. 3.1.8: Testosteron im Serum in  $\mu\text{g/l}$**

	Norm- bereich	Mittel- wert	Median	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Anzahl
Testosteron in $\mu\text{g/l}$	2,4 – 8,3	5,01	5,15	2,218	1,70	10,00	12

**Abb. 3.1.22: Testosteron im Serum in  $\mu\text{g/l}$ .**



**Abb. 3.1.23: Anteil der Patienten mit erniedrigten, normalen und erhöhten Testosteron-Werten im Serum in Prozent.**

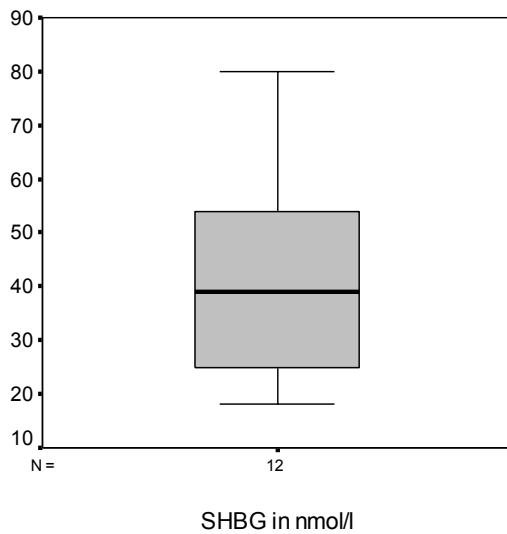


Die Tabelle 3.1.9 und die Abbildung 3.1.24 geben einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der SHBG-Konzentration im Serum in  $\text{nmol/l}$ . Von den 12 untersuchten Patienten hat 1 Patient (8%) eine erhöhte SHBG-Konzentration im Serum, bei den restlichen 11 Patienten (92%) liegt sie im Normbereich (Abb. 3.1.25).

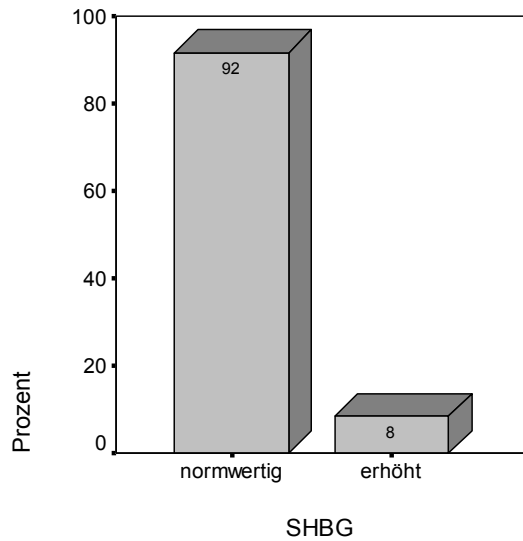
**Tab. 3.1.9: SHBG im Serum in  $\text{nmol/l}$ .**

	Norm- bereich	Mittel- wert	Median	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Anzahl
SHBG in $\text{nmol/l}$	13 - 7	39,92	39,00	18,382	18,00	80,00	12

**Abb. 3.1.24: SHBG im Serum in nmol/l.**



**Abb. 3.1.25: Anteil der Patienten mit erniedrigten, normalen und erhöhten SHBG-Werten im Serum in Prozent.**



Insgesamt liegen bei 6 (46%) der 13 männlichen Patienten Veränderungen in einem oder mehreren basalen Hormonen der gonadotropen Achse vor. Tabelle 3.1.10 gibt einen Überblick über diese Veränderungen.

Bei zwei Patienten (Nr. 6, Nr. 17) ist eine gonadotrope Insuffizienz nach Hypophysenoperation bekannt und erklärt somit die erniedrigten basalen Hormonparameter. Bei Patient Nr. 17 erfolgt alle 3 Monate eine i.m. Substitution von Testosteron. Bei Patient Nr. 6 erfolgt bisher keine Substitutionstherapie.

Bei Patient Nr. 16 liegen erniedrigte LH- und FSH-Werte vor. Bei ihm wurde 11 Jahre vor dem jetzigen Untersuchungszeitpunkt die Resektion eines Prolaktinoms durchgeführt. Ein Hypophysenstimulationstest wurde vom Patienten abgelehnt. Eine gonadotrope Insuffizienz ist somit nicht sicher auszuschließen.

Bei Patient Nr. 23 liegt eine erniedrigte basale Testosteron-Konzentration von 1,8 µg/l vor (Normbereich 2,4 – 8,3 µg/l). Die LH- und FSH-Werte ließen sich durch LHRH stimulieren. Bei einem gesunden Mann sollte aber bei einer erniedrigten Testosteron-Konzentration von 1,8 µg/l bereits basal ein deutlich erhöhtes LH vorliegen. Bei diesem Patienten ist von einer hypophysären gonadotropen Insuffizienz auszugehen.

Bei Patient Nr. 19 liegen leicht erhöhte Estradiol- und Progesteron-Konzentrationen vor bei ansonsten unauffälligen Hormonparametern der gonadotropen Achse. Hierbei handelt es sich lediglich um leicht erhöhte basale Konzentrationen von Estradiol und Progesteron, die als unspezifisch einzustufen sind.



Bei Patient Nr. 4 liegen leicht erhöhte Testosteron- und SHBG-Werte vor, bei ansonsten unauffälligen Hormonparametern der gonadotropen Achse. Eine Substitutionstherapie von Androgenen erfolgt bei diesem Patienten nicht. Es handelt sich um eine unspezifische Erhöhung der Testosteron- und SHBG-Werte.

**Tab. 3.1.10: Veränderungen der basalen Hormon-Konzentrationen der gonadotropen Achse bei den männlichen Patienten im Überblick.**

Nr.	LH	FSH	Testosteron	Progesteron	Estradiol	SHBG
16	erniedrigt	erniedrigt	normwertig	normwertig	normwertig	normwertig
17	erniedrigt	erniedrigt	normwertig	nicht vorhanden	normwertig	normwertig
6	normwertig	normwertig	erniedrigt	erniedrigt	normwertig	normwertig
23	normwertig	normwertig	erniedrigt	normwertig	normwertig	normwertig
19	normwertig	normwertig	normwertig	erhöht	erhöht	normwertig
4	normwertig	normwertig	erhöht	nicht vorhanden	nicht vorhanden	erhöht

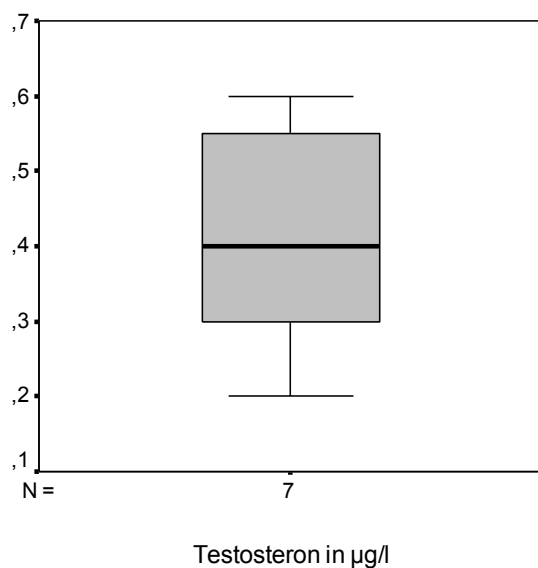
### 3.1.1.4.2 Frauen

Aus organisatorischen Gründen erfolgte die Blutentnahme im Rahmen der Studie nicht zu definierten Zykluszeitpunkten. Die Auswertung der LH-, FSH-, Estradiol- und Progesteron-Werte der weiblichen Patienten der Studie war somit nicht möglich.

Die Tabelle 3.1.11 und die Abbildung 3.1.26 geben einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der Testosteron-Konzentration im Serum in µg/l. Bei allen Patientinnen liegt die Testosteron-Konzentration im Serum im Normbereich.

**Tab. 3.1.11: Testosteron im Serum in µg/l.**

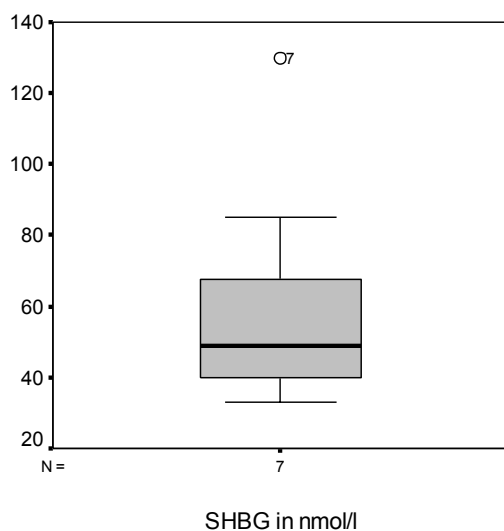
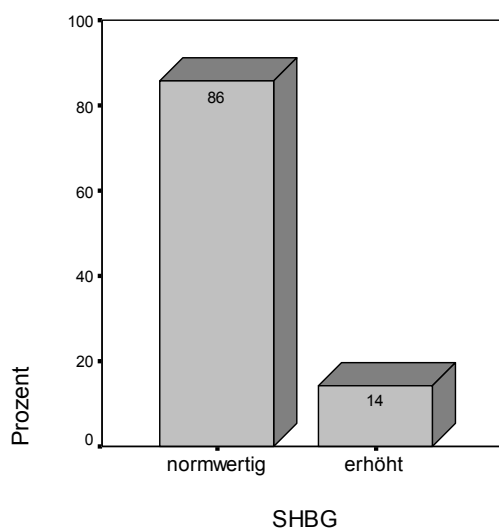
	Norm- bereich	Mittel- wert	Median	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Anzahl
Testosteron in µg/l	0 – 0,77	0,4143	0,4000	0,15736	0,20	0,60	7

**Abb. 3.1.26: Testosteron im Serum in  $\mu\text{g/l}$ .**

Die Tabelle 3.1.12 und die Abbildung 3.1.27 geben einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der SHBG-Konzentration in nmol/l. Von den 12 untersuchten Patienten hat eine Patientin (14%) eine erhöhte SHBG-Konzentration im Serum, bei den restlichen 11 Patientinnen (86%) liegt sie im Normbereich (Abb. 3.1.28). Die Patientin (Nr. 7) mit erhöhter SHBG-Konzentration erhielt zum Zeitpunkt der Untersuchung aufgrund klimakterischer Beschwerden Presomen, ein konjugiertes Östrogenpräparat.

**Tab. 3.1.12: SHBG im Serum in nmol/l.**

	Normbereich	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Anzahl
SHBG in nmol/l	18 - 114	61,00	49,00	34,923	33,00	130,00	7

**Abb. 3.1.27: SHBG im Serum in nmol/l****Abb. 3.1.28: Anteil der Patienten mit erniedrigten, normalen und erhöhten SHBG-Werten in Prozent.**

### 3.1.1.5 Prolaktin

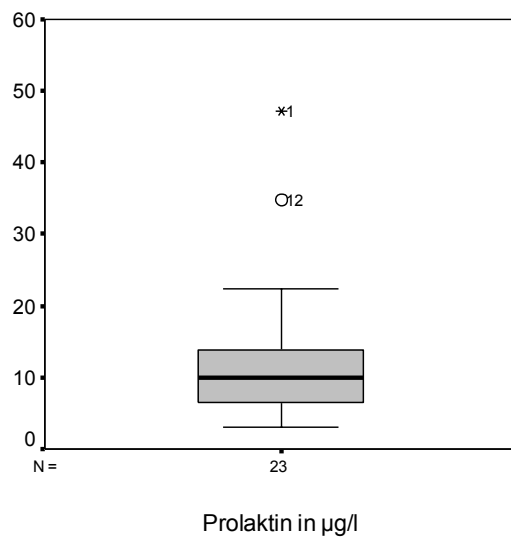
Die Tabelle 3.1.13 und die Abbildung 3.1.29 geben einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der Prolaktin-Konzentration im Serum in  $\mu\text{g/l}$ . Von den 23 untersuchten Patienten haben 2 weibliche Patientinnen (9%) eine erhöhte Prolaktin-Konzentration im Serum, bei den restlichen 21 Patienten (91%) liegt diese im Normbereich (Abb. 3.1.30).

Bei einer der Patientinnen mit erhöhter Prolaktin-Konzentration (Nr. 1) liegt aufgrund einer bestehenden Klaustrophobie kein MRT der Hypophyse vor. Bei der zweiten Patientin (Nr. 12) wurde 11 Jahre vor dem jetzigen Untersuchungszeitpunkt die Resektion eines Prolaktinoms durchgeführt. Im aktuellen MRT zeigte sich kein Hinweis für ein Rezidiv. Allerdings konnte aufgrund einer bestehenden Kontrastmittelallergie lediglich eine native Aufnahme durchgeführt werden. Bei beiden Patientinnen handelte es sich zahlenmäßig um eine unspezifische Prolaktinerhöhung ( $34,7 \mu\text{g/l}$  und  $47,1 \mu\text{g/l}$ , Normbereich bis  $2,8 \mu\text{g/l}$  –  $25 \mu\text{g/l}$ ). Bei Patientin Nr. 1 lag die basale Prolaktin-Konzentration am Folgetag im Rahmen des Hypophysenstimulationstestes im Normbereich ( $10,9 \mu\text{g/l}$ ) und stieg auf maximal  $42,4 \mu\text{g/l}$  an (adäquater Anstieg). Bei Patientin Nr. 12 stieg die Prolaktin-Konzentration im Rahmen des Stimulationstestes auf maximal  $43,4 \mu\text{g/l}$  an. Auch hier ist die Erhöhung des Prolaktin als unspezifisch einzustufen.

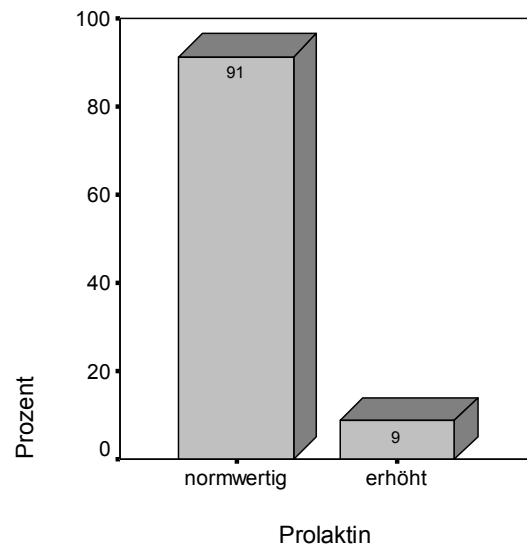
Tab. 3.1.13: Prolaktin im Serum in  $\mu\text{g/l}$ . Normbereich bei Frauen  $2,8 - 25 \mu\text{g/l}$ ; bei Männern  $2,1 - 17,7 \mu\text{g/l}$ .

	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Anzahl
Prolaktin in $\mu\text{g/l}$	12,79	9,90	10,177	3,00	47,10	23

**Abb. 3.1.29: Prolaktin im Serum in  $\mu\text{g/l}$ .**



**Abb. 3.1.30: Anteil der Patienten mit erniedrigten, normalen und erhöhten Prolaktin-Werten in Prozent.**



### 3.1.2 MRT der Hypophyse

Wir führten bei 20 Patienten ein MRT der Hypophyse durch. Von 3 Patienten (2 weibliche, ein männlicher Patient) wurde die Untersuchung abgelehnt, davon leidet eine Patientin an Klaustrophobie. Die Abbildung 3.1.31 gibt einen Überblick über Häufigkeitsverteilung der MRT-Befunde der Hypophyse.

Bei 9 (45%) Patienten (4 weibliche, 5 männliche Patienten) lag ein Normalbefund der Hypophyse vor.

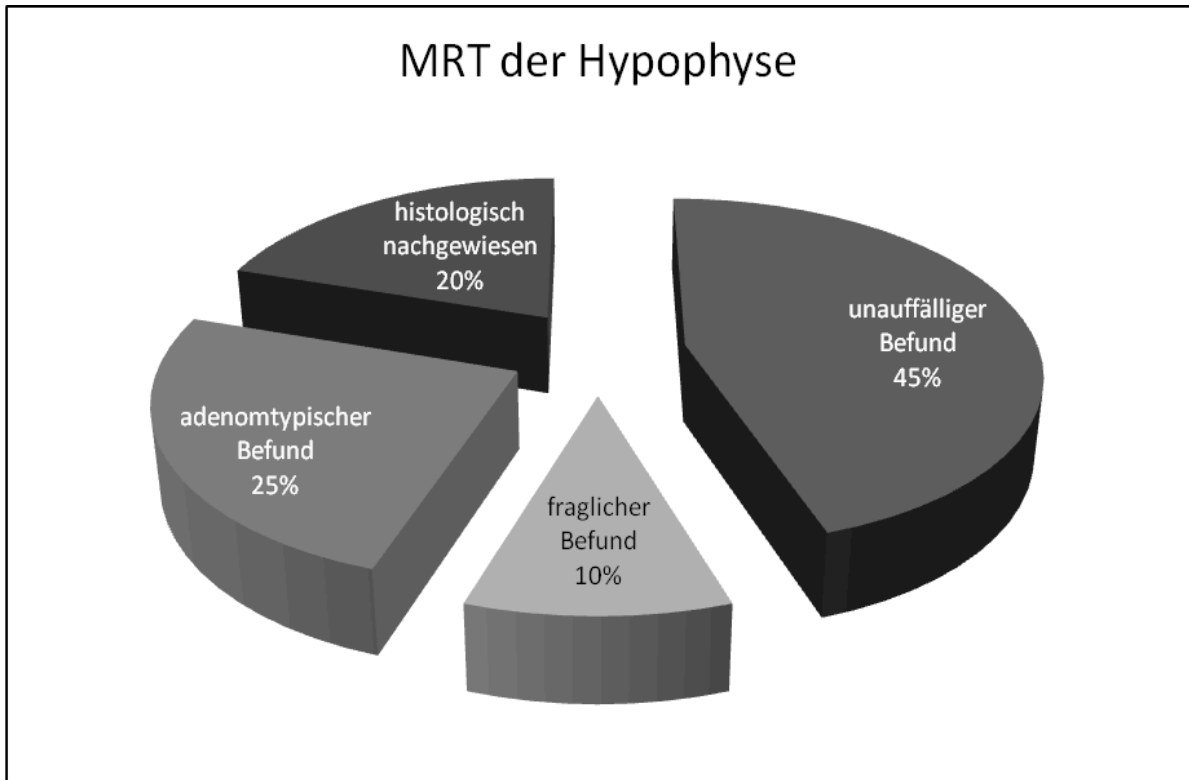
Bei 2 (10%) Patienten (2 männliche Patienten) lag ein fraglicher Befund vor. Bei einem dieser Patienten zeigte sich eine kleine Kontrastmittelanreicherung im Sellalumen, so dass hier ein Mikroadenom nicht sicher auszuschließen ist. Bei dem zweiten Patienten zeigte sich eine 5mm große zystische Struktur.

Bei 5 (25%) Patienten (3 weibliche, 2 männliche Patienten) zeigte sich ein adenomtypischer Befund. Bei einem Patienten zeigte sich das Bild eines nicht invasiv wachsenden Makroadenoms. Bei den 4 anderen Patienten zeigte sich das Bild eines Mikroadenoms der Hypophyse.

Bei 4 (20%) Patienten (eine weibliche, 3 männliche Patienten) zeigte sich eine leere Sella turcica bei Z.n. Resektion der Hypophyse ohne Hinweis auf ein Rezidiv (histologisch nachgewiesener Befund). Bei einem dieser Patienten wurde ein TSH-produzierendes Karzinom der Hypophyse entfernt. Bei diesem Patienten wurden Abtropfmetastasen des Karzinomes im Spinalkanal diagnostiziert und histologisch gesichert. Bei den 3 anderen Patienten handelte es sich um ein Prolaktinom.

Zusammenfassend liegt bildmorphologisch bei 9 (45%) der 20 untersuchten Patienten mit Sicherheit eine hypophysäre Beteiligung im Rahmen der MEN1-Erkrankung vor (4 weibliche, 5 männliche). Bei 9 (45%) liegt bildmorphologisch ein Normalbefund der Hypophyse vor (4 weibliche, 4 männliche Patienten). Bei 2 (10%) der Patienten ist eine hypophysäre Beteiligung im Rahmen der MEN1-Erkrankung bildmorphologisch nicht auszuschließen.

**Abb. 3.1.31:** Anteil der Patienten in Prozent, die im MRT der Hypophyse einen unauffälligen, einen fraglichen oder einen adenomtypischen Befund zeigen, oder bei denen ein histologisch nachgewiesener Befund nach Resektion vorliegt (leere Sella turcica).



### 3.1.3 Hypophysen-Stimulationstest

Bei 13 der 23 Patienten wurde ein Hypophysenstimulationstest durchgeführt. Bei den übrigen Patienten wurde die Untersuchung von den Patienten abgelehnt (n=5) oder war aus organisatorischen Gründen nicht möglich (n=5). Die Tabelle 3.1.14 und die Abbildung 3.1.32 geben einen Überblick über die Ergebnisse der durchgeführten Hypophysenstimulationsteste.

Bei 5 der untersuchten Patienten (39%) konnte keine hypophysäre Insuffizienz nachgewiesen werden (Nr. 5, Nr. 7, Nr. 8, Nr. 9, Nr.19).

Bei 2 Patienten (15%) liegt eine komplette Hypophysenvorderlappeninsuffizienz vor (Nr. 6, Nr. 17, beide männlich). In beiden Fällen handelt es sich um eine postoperative Insuffizienz nach Hypophysenresektion. Ein Patient (Nr. 17) wurde auf Grund eines TSH-produzierenden Hypophysenkarzinomes operiert, der andere (Nr. 6) auf Grund eines Prolaktinoms.

Bei einem Patienten (Nr. 4, männlich) liegt eine thyreotrope Insuffizienz, eine corticotrope Insuffizienz und eine partielle somatotrope Insuffizienz vor. Bei diesem Patienten war eine hypophysäre Erkrankung bisher nicht sicher diagnostiziert. Im MRT zeigt sich lediglich eine kleine Kontrastmittelanreicherung im Sellalumen, so dass hier ein Mikroadenom nicht sicher auszuschließen ist.

Bei 2 Patientinnen (15%) liegen Hinweise für eine isolierte somatotrope Insuffizienz vor (Nr. 12, Nr. 13, beide weiblich). Bei Patientin Nr. 12 wurde 12 Jahre vor dem Untersuchungszeitpunkt eine Prolaktinom reseziert. Die basale Prolaktin-Konzentration war mit 34 µg/l leicht erhöht. Im MRT zeigte sich kein bildmorphologischer Hinweis für ein Rezidiv eines Prolaktinoms.

Bei Patientin Nr. 13 war bisher keine Erkrankung der Hypophyse bekannt. Das durchgeführte MRT zeigte einen Normalbefund. Der basale IGF-1 Wert und alle weiteren basalen Hormonparameter waren unauffällig. Nach Stimulierung mit Arginin kam es zu einem Anstieg des hGH auf maximal 2,5 µg/l. Wie unter 2.2.1.2.3 beschrieben, kann bei einem hGH Wert nach Stimulation  $\leq 2,9$  µg/l die Diagnose einer somatotropen Insuffizienz gestellt werden. Der BMI dieser Patientin liegt bei 29 kg/m<sup>2</sup>. Sehr adipöse Patienten können eine geringere Stimulierbarkeit des hGH aufweisen. Dies allein erklärt jedoch nicht den eindeutig pathologischen Wert nach Stimulation.

Bei Patientin Nr. 13 kann also von einer somatotropen Insuffizienz der Hypophyse gesprochen werden, ohne dass ein bildmorphologisches Korrelat oder abnorme basale Hormonwerte gefunden wurden.

Bei Patient Nr. 23 liegt eine erniedrigte basale Testosteron-Konzentration von 1,8 µg/l vor (Normbereich 2,4 – 8,3 µg/l). Die LH- und FSH-Werte ließen sich durch LHRH stimulieren. Bei einem gesunden Mann sollte aber bei einer erniedrigten Testosteron-Konzentration von 1,8 µg/l bereits basal ein deutlich erhöhtes LH vorliegen. Bei diesem Patienten ist von einer hypophysären gonadotropen Insuffizienz auszugehen. Das MRT der Hypophyse war unauffällig. Im 24h Sammelurin fiel eine erhöhte Cortisol-Ausscheidung auf.

Bei Patientin Nr. 1 lag eine partielle somatotrope Insuffizienz und eine corticotrope Insuffizienz vor. Die Patientin hat aufgrund einer Klaustrophobie die Durchführung einer MRT abgelehnt.

Bei Patientin Nr. 20 lag eine corticotrope Insuffizienz vor. Alle basalen Hormonparameter und die restlichen Werte des Hypophysenstimulationstestes waren unauffällig. Im MRT der Hypophyse zeigte sich kein Anhalt für ein Adenom.

Bei Patientin Nr. 7 zeigte sich eine partielle somatotrope Insuffizienz bei ansonsten unauffälligem Testergebnis. Im MRT der Hypophyse zeigte sich ein unauffälliger Befund.

Bei Patient Nr. 9 zeigten sich basal und nach Stimulation erniedrigte Prolaktin-Konzentrationen. Diese sind durch eine laufende Bromocriptintherapie bei bekanntem Prolaktinom zu erklären.

Zusammenfassend konnte bei 5 der untersuchten 13 Patienten (38%) keine hypophysäre Insuffizienz nachgewiesen werden. Bei 8 (62%) Patienten zeigte sich die Insuffizienz einer oder mehrerer hypophysärer Achsen.

Bei 3 Patienten (Nr. 1, Nr. 20, Nr. 23) konnte eine funktionale Anomalität der Hypophyse ohne passendes bildmorphologisches Korrelat aufgezeigt werden.

Bei einem weiteren Patienten (Nr. 4) zeigte sich eine hypophysäre Insuffizienz bei einem lediglich fraglichen Befund der Hypophyse im MRT.

Bei einer Patientin (Nr. 1) zeigte sich eine hypophysäre Insuffizienz, ohne dass eine bildmorphologische Aussage getroffen werden kann, da kein MRT der Hypophyse vorliegt.



Tab. 3.1.14: Ergebnisse des Hypophysenstimulationstestes (mittels Arginin, CRH, TRH, LHRH).

Pat. Nr.	somatotrope Insuffizienz	thyreotrope Insuffizienz	corticotrope Insuffizienz	gonadotrope Insuffizienz	Prolaktin
1	part. Insuffizienz	nein	Insuffizienz	nein	unauffällig
4	part. Insuffizienz	Insuffizienz	Insuffizienz	nein	unauffällig
5	nein	nein	nein	nein	unauffällig
6	Insuffizienz	Insuffizienz	Insuffizienz**	Insuffizienz	unauffällig
7	part. Insuffizienz	nein *	nein	nein	unauffällig
8	nein	nein	nein	nein	unauffällig
9	nein	nein	nein	nein	***
12	Insuffizienz	nein	nein	nein	erhöht
13	Insuffizienz	nein	nein	nein	#
17	Insuffizienz	Insuffizienz	Insuffizienz	Insuffizienz	erniedrigt
19	nein	nein	nein	nein	#
20	nein	nein	Insuffizienz	nein	unauffällig
23	nein	nein	nein	Insuffizienz	#

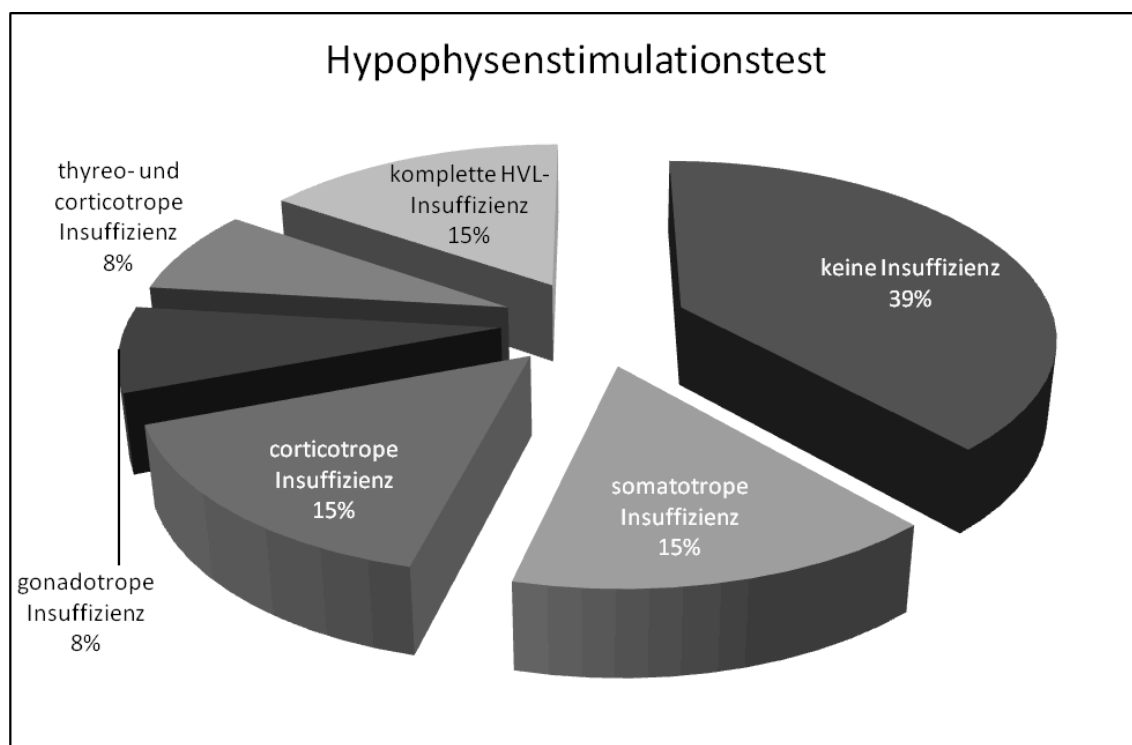
\* = überschießender TSH-Anstieg

\*\* = Test unter Cortison-Einnahme bei bekannter corticotroper Insuffizienz

\*\*\* = niedrig-normaler Basalwert mit niedrigem Anstieg des Prolaktins nach Stimulation unter Therapie mit Bromocriptin bei bekanntem Prolaktinom

# = normaler basaler Prolaktinwert, Anstieg nach Stimulation zu niedrig  
part. Insuffizienz = partielle Insuffizienz

Abb. 3.1.32: Ergebnisse des Hypophysenstimulationstestes. Anteil der Patienten in Prozent ohne HVL-Insuffizienz, mit ausschließlich somatotroper Insuffizienz, mit ausschließlich corticotroper Insuffizienz, mit ausschließlich gonadotroper Insuffizienz, mit thyreotroper und corticotroper Insuffizienz oder mit kompletter HVL-Insuffizienz.



### **3.1.4 Hypophysenbeteiligung der untersuchten MEN1-Patienten**

Insgesamt liegt bei 9 (39%) der 23 untersuchten Patienten sicher eine Hypophysenbeteiligung im Rahmen der MEN1-Erkrankung vor (bildmorphologisch eindeutiger Befund im MRT oder Z.n. Resektion und histologisch gesicherter Befund). Bei den diagnostizierten Hypophysenbeteiligungen handelt es sich um 4 weibliche und 5 männliche Patienten. In 89% der Fälle (8 Patienten) handelt es sich um ein Prolaktinom. In einem Fall (11%) handelt es sich um ein TSH-produzierendes Hypophysenkarzinom. Bei den Prolaktinomen handelt es sich um 4 Mikroadenome und 4 Makroadenome. Die Mikroadenome werden in allen 4 Fällen medikamentös mit einem Dopaminagonisten therapiert. Ein Makroprolaktinom wird ebenfalls medikamentös behandelt. In allen 5 Fällen lag die Prolaktin-Konzentration zum Zeitpunkt der Untersuchung unter dieser Therapie im Normbereich. Die übrigen 3 Makroadenome wurden mittels transssphenoidaler Resektion operativ entfernt.

Bei einem Patienten (Nr. 4) zeigten sich im Hypophysenstimulationstest eine thyreotrope Insuffizienz, eine corticotrope Insuffizienz und eine partielle somatotrope Insuffizienz. Bei diesem Patienten war eine hypophysäre Erkrankung bisher nicht sicher diagnostiziert. Im MRT zeigt sich lediglich eine kleine Kontrastmittelanreicherung im Sellalumen, so dass hier ein Mikroadenom nicht sicher auszuschließen ist.

Bei einem Patienten (Nr. 5) zeigte sich im MRT eine Zyste der Hypophyse. Die basalen Hormonparameter zeigten keine Auffälligkeiten und auch der Hypophysenstimulationstest war bei diesem Patienten unauffällig.

Bei einer Patientin (Nr. 13) zeigte sich im Hypophysenstimulationstest eine somatotrope Insuffizienz, ohne dass ein bildmorphologisches Korrelat oder abnorme basale Hormonparameter gefunden wurden.

Bei einer Patientin (Nr. 20) zeigte sich im Hypophysenstimulationstest eine corticotrope Insuffizienz, ohne dass ein bildmorphologisches Korrelat oder abnorme basale Hormonparameter gefunden wurden.

Bei einem Patienten (Nr. 23) zeigte sich im Hypophysenstimulationstest eine gonadotrope Insuffizienz, ohne dass ein bildmorphologisches Korrelat vorlag. Bei diesem Patient lag eine erhöhte Cortisol-Ausscheidung im 24h Sammelurin vor. Die sonstigen basalen Hormonparameter waren unauffällig.

Bei einem der Patienten (Nr. 14) lag ein erhöhter IGF-1-Wert vor. Im MRT der Hypophyse zeigte sich kein Anhalt für ein Adenom. Klinisch lag ein akromegaler Habitus vor. Aus diesem Grund war ein Jahr vor dem jetzigen Untersuchungszeitpunkt

ein oraler Glukosebelastungstest durchgeführt worden. Hier zeigte sich eine normale Suppression des Wachstumshormons unter Glucose-Exposition. Dies spricht gegen das Vorliegen eines hGH-produzierenden Hypophysenadenoms.

Bei einer Patientin (Nr. 1) lag zum Untersuchungszeitpunkt eine erhöhte Prolaktinkonzentration vor. Dieser wurde als unspezifisch eingestuft (siehe Kapitel 3.1.1.5). Die Patientin hat aufgrund einer Klaustrophobie die Durchführung einer MRT abgelehnt. Im Hypophysenstimulationstest zeigten sich bei dieser Patientin eine corticotrope und eine partielle somatotrope Insuffizienz.

Die Tabelle 3.1.15 gibt einen Überblick über die Patienten, die entweder im MRT, bei der Bestimmung der basalen Hormonparameter der hypophysären Achsen oder im Hypophysenstimulationstest auffällige Ergebnisse zeigen bzw. bei denen eine hypophysäre Beteiligung im Rahmen der MEN1-Erkrankung bekannt ist.

Die Tabelle ist sortiert nach dem Schweregrad der Hypophysenbeteiligung. An erster Stelle steht das Hypophysenkarzinom, gefolgt von den Makroadenomen und dann den Mikroadenomen der Hypophyse. Zum Schluss sind die Patienten ohne sicheren Hinweis für eine Hypophysenbeteiligung aufgeführt, die aber entweder im MRT, bei der Bestimmung der basalen Hormonparameter der hypophysären Achsen oder im Hypophysenstimulationstest auffällige Ergebnisse zeigten.

**Tab. 3.1.15: Patienten mit bekannter Hypophysenbeteiligung oder Auffälligkeiten im MRT, in den basalen Hormonparametern und/oder dem Hypophysenstimulationstest.**

Nr.	MRT der Hypophyse	pathologische basale Hormonparameter	Stimulationstest	Hypophysen-adenom	Therapie
17	Z.n. Resektion ohne Anhalt auf Rezidiv	Cortisol, IGF-1, FSH, LH erniedrigt	komplette HVL-Insuffizienz	Thyreotropinom ##	OP
6	Z.n. Resektion ohne Anhalt auf Rezidiv	TSH, Cortisol, IGF-1, Progesteron, Testosteron erniedrigt	komplette HVL-Insuffizienz	Prolaktinom **	OP
12	Z.n. Resektion ohne Anhalt auf Rezidiv	Prolaktin erhöht	somatotrope Insuffizienz	Prolaktinom **	OP
16	Z.n. Resektion ohne Anhalt auf Rezidiv	LH, FSH erniedrigt	kein Test durchgeführt	Prolaktinom **	OP
9	Makroadenom	keine Auffälligkeiten *	unauffällig	Prolaktinom **	DA
11	Mikroadenom	Cortisol erhöht	kein Test durchgeführt	Prolaktinom #	DA
18	Mikroadenom	keine Auffälligkeiten *	kein Test durchgeführt	Prolaktinom #	DA
19	Mikroadenom	keine Auffälligkeiten *	unauffällig	Prolaktinom #	DA
21	Mikroadenom	keine Auffälligkeiten *	kein Test durchgeführt	Prolaktinom #	DA
4	fragliches Mikroadenom	TSH erniedrigt	thyreotrope Insuffizienz, partielle somatotrope Insuffizienz		Keine
5	Zyste	unauffällig	unauffällig		Keine
13	unauffälliger Befund	keine Auffälligkeiten	somatotrope Insuffizienz		Keine
20	unauffälliger Befund	keine Auffälligkeiten	corticotrope Insuffizienz		Keine
23	unauffälliger Befund	Cortisol-Ausscheidung im 24h Urin erhöht	gonadotrope Insuffizienz		Keine
14	unauffälliger Befund	IGF-1 erhöht, klinisch akromegaler Habitus	kein Test durchgeführt		Keine
1	kein MRT	Prolaktin unspezifisch erhöht	partielle somatotrope Insuffizienz, corticotrope Insuffizienz		Keine

\* = Prolaktin normwertig unter Therapie mit Dopaminagonist

\*\* = Makroadenom

# = Mikroadenom

## = Karzinom

DA = Dopamin Agonist

## 3.2 Veränderung der Knochendichte

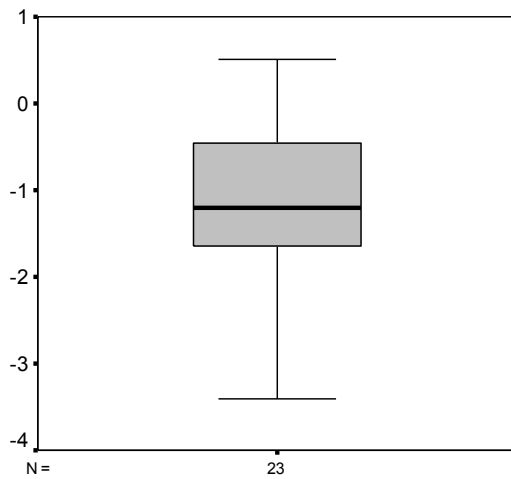
### 3.2.1 Knochendichtemessung

Die Tabelle 3.2.1 und die Abbildungen 3.2.1 und 3.2.2 geben einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung des Z-Scores der Gesamtdichte des Knochens und des Z-Scores der trabekulären Knochendichte. Von den 23 untersuchten Patienten haben 4 Patienten (17%) einen erniedrigten Z-Score der Gesamtdichte des Knochens mit Werten  $< -2$  SD, bei 10 Patienten (43%) liegt der Z-Score zwischen  $-1$  SD und  $-2$  SD und wird damit als niedrig eingestuft und bei 9 Patienten (39%) ist der Z-Score der Gesamtdichte  $> -1$  SD und wird damit als normwertig eingestuft (Abb. 3.2.3). Bei der Messung der trabekulären Knochendichte zeigen 3 Patienten (13%) einen erniedrigten Z-Score  $< -2$  SD. Bei 8 Patienten (35%) liegt der Z-Score zwischen  $-1$  SD und  $-2$  SD und wird somit als niedrig eingestuft und bei 12 Patienten (52%) liegt der Z-Score mit Werten  $> -1$  SD im Normbereich (Abb. 3.2.4).

**Tab. 3.2.1: Z-Score der Gesamtdichte und der trabekulären Dichte des Knochens.**

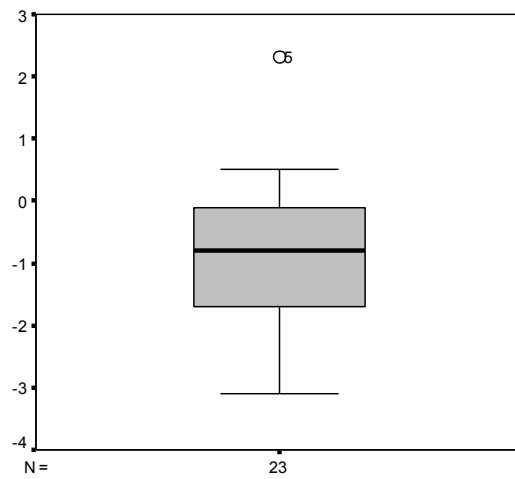
	Z-Score Gesamtdichte in SD	Z-Score trabekuläre Dichte in SD
Mittelwert	-1,16	-0,85
Median	-1,20	-0,80
Standardabweichung	1,035	1,181
Minimum	-3,40	-3,10
Maximum	0,50	2,30
Anzahl	23	23

**Abb. 3.2.1: Z-Score der Gesamtdichte in SD.**



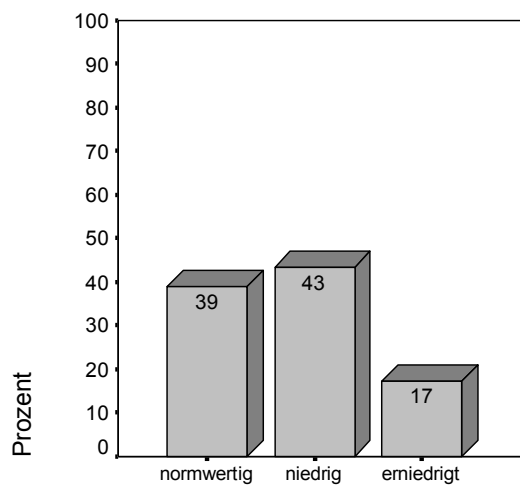
Z-Score der Gesamtdichte

**Abb. 3.2.2: Z-Score der trabekulären Dichte in SD.**



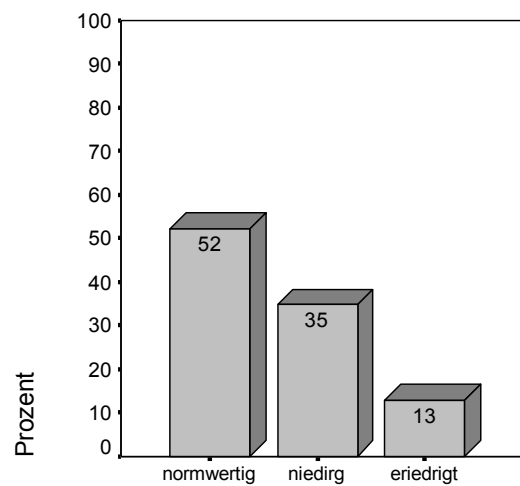
Z-Score der trabekulären Dichte

**Abb. 3.2.3: Anteil der normalen und der pathologischen Z-Score-Werte der Gesamtdichte des Knochens in Prozent.**



Z-Score der Gesamtdichte

**Abb. 3.2.4: Anteil der normalen und der pathologischen Z-Score-Werte der trabekulären Knochendichte in Prozent.**



Z-Score der trabekulären Dichte

Die Tabelle 3.2.2 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Messung der trabekulären Dichte und der Gesamtdichte des Knochens bei allen Patienten der vorliegenden Studie.

**Tab. 3.2.2: Übersicht über den Z-Score der gesamten Dichte des Knochens und den Z-Score der trabekulären Dichte des Knochens bei allen untersuchten Patienten.**

Nr.	Z-Score der gesamten Dichte in SD		Z-Score der trabekulären Dichte in SD	
3	-3,40	erniedrigt	-3,10	erniedrigt
4	-2,90	erniedrigt	-2,20	erniedrigt
6	-2,30	erniedrigt	-2,50	erniedrigt
15	-2,50	erniedrigt	-1,60	niedrig
2	-1,70	niedrig	-1,70	niedrig
9	-1,60	niedrig	-1,00	niedrig
18	-1,20	niedrig	-1,20	niedrig
19	-1,40	niedrig	-1,50	niedrig
20	-1,80	niedrig	-1,70	niedrig
21	-1,50	niedrig	-1,80	niedrig
23	-1,30	niedrig	-1,70	niedrig
1	-1,00	niedrig	-0,30	normal
10	-1,60	niedrig	-0,20	normal
12	-1,00	niedrig	-0,60	normal
5	0,50	normal	2,30	normal
7	0,10	normal	0,40	normal
8	-0,60	normal	-0,60	normal
11	-0,20	normal	0,50	normal
13	0,30	normal	0,10	normal
14	-0,30	normal	0,10	normal
16	-0,90	normal	-0,40	normal
17	-0,80	normal	-0,80	normal
22	0,40	normal	0,00	normal

### 3.2.2 Primärer Hyperparathyreoidismus

#### Parathormon

Die Tabelle 3.2.3 und die Abbildung 3.2.5 geben einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der Parathormon-Konzentration im Serum in ng/l. Von den 22 untersuchten Patienten haben zwei Patienten (9%) eine erniedrigte, 16 Patienten (73%) eine normwertige und 4 Patienten (18%) eine erhöhte Parathormon-Konzentration im Serum (Abb. 3.2.6).

Tab. 3.2.3: Parathormon im Serum in ng/l.

	Norm- bereich	Mittel- wert	Median	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Anzahl
Parathormon in ng/l	11 - 65	53,12	32,50	81,562	2,2	395,0	22

Abb. 3.2.5: Parathormon im Serum in ng/l.

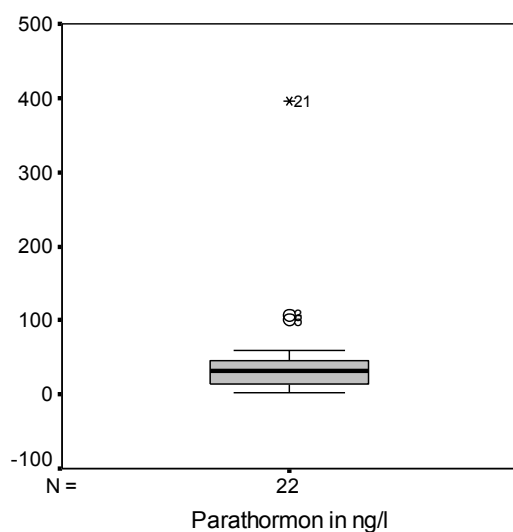
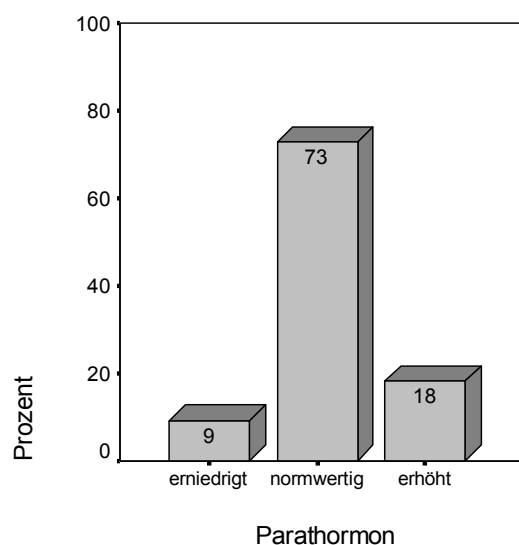


Abb. 3.2.6: Anteil der Patienten mit erniedrigten, normalen und erhöhten Parathormon-Werten in Prozent.



#### Calcium

Die Tabelle 3.2.4 und die Abbildung 3.2.7 geben einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der Calcium-Konzentration in mmol/l im Serum. Von den 23 untersuchten Patienten haben 2 Patienten (9%) eine erniedrigte, 18 Patienten (78%) eine normwertige und 3 Patienten (13%) eine erhöhte Calcium-Konzentration im Serum (Abb. 3.2.8).



Tab. 3.2.4: Calcium im Serum in mmol/l.

	Norm- bereich	Mittel- wert	Median	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Anzahl
Calcium in mmol/l	2,1 – 2,6	2,4	2,4	0,303	1,5	2,9	23

Abb. 3.2.7: Calcium im Serum in mmol/l.

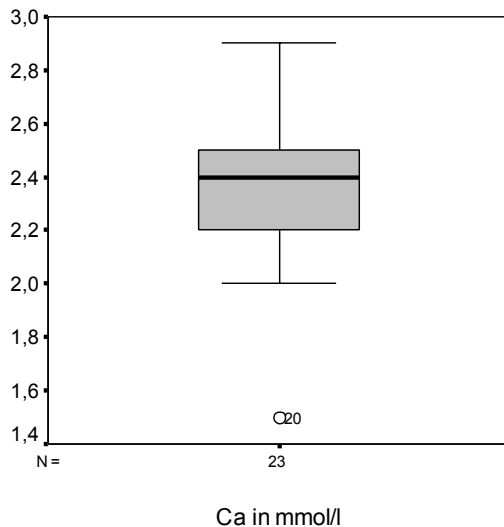
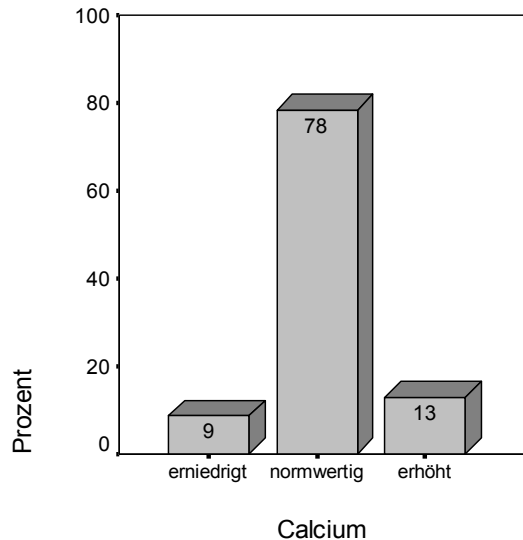


Abb. 3.2.8: Anteil der erniedrigten, normalen und erhöhten Calcium-Konzentrationen im Serum.



Bei 14 Patienten (61%) liegen sowohl die Parathormon-Konzentration als auch die Calcium-Konzentration im Normbereich. Bei einer Patientin (4%) liegt kein Parathormon-Wert vor. Bei 8 Patienten (35%) liegen pathologisch veränderte Parathormon- und /oder Calcium-Konzentrationen vor (Tab. 3.2.5).

4 Patienten (17%) weisen ein erhöhtes Parathormon auf. Von diesen Patienten weisen zwei ein erhöhtes Calcium auf, bei zwei Patienten liegt die Calcium-Konzentration im hochnormalen Bereich. Bei allen 4 Patienten liegt zum Untersuchungszeitpunkt ein Rezidiv eines primären Hyperparathyreoidismus vor.

Bei 2 Patienten (9%) liegen erniedrigte Parathormon-Konzentrationen im Serum vor. Bei einem der Patienten (Nr. 15) liegt das Calcium an der unteren Grenze des Normbereichs. Es ist von einem Hypoparathyreoidismus auszugehen. Dieser wurde zum Untersuchungszeitpunkt erstmalig diagnostiziert.

Bei dem zweiten Patienten mit erniedrigter Parathormon-Konzentration (Nr. 10) ist die Calcium-Konzentration im Serum erhöht. Bei diesem Patienten ist ein Hypoparathyreoidismus nach Parathyreoidektomie bekannt. Der einmalig erhöhte Calcium-Wert trat unter Substitutionstherapie mit Vitamin D und Calcium auf.

Bei 2 Patientinnen (Nr. 18, Nr. 20) liegt eine erniedrigte Calcium-Konzentration im Serum vor. Bei beiden liegt die Parathormon-Konzentration im Normbereich.

Bei Patientin Nr. 20 besteht eine deutliche Hypocalcämie. Ein Hypoparathyreoidismus ist bei dieser Patientin bekannt.

Bei Patientin Nr. 18 ist die Calcium-Konzentration im Serum nur geringfügig erniedrigt und das Parathormon liegt im Normbereich. Es ist zum Untersuchungszeitpunkt nicht von einem Hypoparathyreoidismus auszugehen.

Zusammenfassend liegt zum Untersuchungszeitpunkt bei 4 Patienten (17%) ein Rezidiv eines pHPT vor. Bei 3 Patienten (13%) liegt zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Hypoparathyreoidismus vor.

**Tab. 3.2.5: Patienten mit pathologisch veränderten Parathormon- und/oder Calcium-Konzentrationen im Serum.**

Nr.	Parathormon in ng/l	Calcium in mmol/l
3	106 (erhöht)	2,7 (erhöht)
5	101 (erhöht)	2,9 (erhöht)
6	79 (erhöht)	2,5 (normal)
21	395 (erhöht)	2,5 (normal)
10	2,2 (erniedrigt)	2,8 (erhöht)
15	2,5 (erniedrigt)	2,1 (normal)
18	30 (normal)	2,0 (erniedrigt)
20	14 (normal)	1,5 (erniedrigt)

### 3.2.2.1 Operationsverfahren, Rezidivrate und Hypoparathyreoidismus

Insgesamt hatte sich bis zum Untersuchungszeitpunkt bei 22 Patienten (96%) ein primärer Hyperparathyreoidismus manifestiert. Bei 13 Patienten (57%) stellte der pHPT die Erstmanifestation der MEN1-Erkrankung dar. Bei allen 22 Patienten war vor Teilnahme an dieser Studie der pHPT operativ versorgt worden. Zwischen der Operation und dem Untersuchungszeitpunkt lagen zwischen 11 und 264 Monaten. Der mittlere Zeitraum lag bei 92 Monaten +/- 68,225.

Eine Tabelle im Anhang (Seite 149) gibt einen Überblick über die Operationsverfahren und eventuellen Komplikationen der einzelnen Patienten der Studie.

Bei 10 Patienten (46%) wurden bei der primären Operation weniger als  $3\frac{1}{2}$  Drüsen entfernt. Von diesen entwickelten sieben Patienten (70%) ein Rezidiv des pHPT nach erfolgter Operation. 6 Patienten wurden erneut operiert. 4 dieser Patienten erhielten eine totale Parathyreoidektomie (tPTX) und 2 Patienten eine subtotale Parathyreoidektomie (stPTX) (zur Erläuterung der Operationsverfahren siehe Seite 27).

Der Zeitraum zwischen erster Operation und Reoperation der Nebenschilddrüsen lag zwischen 3 und 132 Monaten. Der mittlere Abstand betrug 63 Monate  $\pm$  50,841. Bei einem Patienten erfolgte bisher keine erneute Operation, da zum Untersuchungszeitpunkt erstmalig seit der ersten Operation (nach 57 Monaten) erhöhte Calcium- und Parathormon-Konzentrationen aufgefallen waren. Bei 2 der Patienten (20%; Nr. 10, Nr. 22), bei denen als primäre Operation weniger als  $3\frac{1}{2}$  Drüsen entfernt wurden, entwickelte sich ein Hypoparathyreoidismus. In beiden Fällen liegt eine milde Form vor, die sich medikamentös gut einstellen lässt.

Ein Patient (5%; Nr. 3) erhielt als primäre Operation eine subtotale Parathyreoidektomie (sPTX). Zwischen der Operation und dem Untersuchungszeitpunkt lagen 156 Monate. Bei diesem Patienten liegt zum jetzigen Untersuchungszeitpunkt erstmals ein Rezidiv des Hyperparathyreoidismus mit erhöhten Parathormon- und Calciumwerten vor.

Bei 10 Patienten (46%) wurde eine totale Parathyreoidektomie (tPTX) als primäre Operation durchgeführt. Von diesen Patienten kam es nur bei einer Patientin (10%; Nr. 21) zu einem Rezidiv (nach 97 Monaten). Es ist bisher keine erneute Operation erfolgt, da bei dieser Patientin zum Untersuchungszeitpunkt erstmalig, seit der ersten Operation, erhöhte Calcium- und Parathormon-Konzentrationen aufgefallen waren. Bei 3 Patienten (30%) kam es nach der Operation zu einem Hypoparathyreoidismus. Bei 2 der Patienten (Nr. 16, Nr. 20) wurde ein Jahr nach der ersten Operation kryokonserviertes Nebenschilddrüsenengewebe in den Unterarm retransplantiert. Bei beiden besteht weiterhin ein Hypoparathyreoidismus. Bei einem Patienten (Nr. 15) ist eine Retransplantation bisher nicht erfolgt, da am Untersuchungszeitpunkt erstmalig die Diagnose eines Hypoparathyreoidismus gestellt wurde.

Bei 4 Patienten wurde eine tPTX als Reoperation bei einem Rezidiv durchgeführt. Alle 4 Patienten hatten als primäre Operation weniger als  $3\frac{1}{2}$  Drüsen entfernt bekommen. Bei einer Patientin (Nr.1) kam es nach der Reoperation zu einem

Hypoparathyreoidismus. Bei dieser Patientin liegen 36 Monate zwischen Reoperation und dem jetzigen Untersuchungszeitpunkt. Bei den übrigen 3 Patienten (Nr. 2, Nr.12, Nr. 14) liegen zwischen der Reoperation und dem Untersuchungszeitpunkt zwischen 109 und 156 Monaten. Bisher hat keiner dieser 3 Patienten einen Hypoparathyreoidismus oder ein Rezidiv entwickelt.

Zusammenfassend wurde bei 14 Patienten (64%) eine tPTX durchgeführt. Bei 4 dieser Patienten (29%) entwickelte sich einen Hypoparathyreoidismus, bei einem Patienten (7 %) kam es zu einem Rezidiv des Hyperparathyreoidismus. Der Zeitraum zwischen der tPTX und dem Untersuchungszeitpunkt lag zwischen 1 und 13 Jahren. Der mittlere Zeitraum lag bei 6 Jahren +/- 4.

Bei einem Patienten (5%; Nr.4) erfolgte 48 Monate nach Erstoperation eine erneute Operation der Nebenschilddrüsen aufgrund eines Rezidivs des primären Hyperparathyreoidismus. Leider ließ sich weder bezüglich der ersten Operation noch bezüglich der Reoperation das genaue Operationsverfahren eruieren. Seit der zweiten Operation ist weder ein Hypoparathyreoidismus noch ein erneutes Rezidiv aufgetreten.

Unabhängig vom Operationsverfahren kam es bei 10 Patienten (45%) zu einem Rezidiv, bei 6 Patienten (27%) kam es zu einem Hypoparathyreoidismus (von diesen Patienten entwickelte eine Patientin erst ein Rezidiv und nach der Reoperation einen Hypoparathyreoidismus). Bei 7 Patienten (32%) traten nach der operativen Therapie keine Komplikationen auf.

### **3.2.2.2 Kontrollierter und unkontrollierter pHPT**

Bei 8 Patienten (36%) liegt die Parathyreoidektomie mindestens 36 Monate zurück, ohne dass bisher ein Rezidiv des pHPT aufgetreten ist. Bei 6 Patienten (27%) ist es zwar nach der primären PTX zu einem Rezidiv des pHPT gekommen, es wurde aber eine erneute Operation durchgeführt. Seit dieser zweiten PTX sind mindestens 36 Monate vergangen, ohne dass es zu einem erneuten Rezidiv des pHPT kam. Bei den 14 Patienten (64%) dieser beiden Gruppen wurde der Hyperparathyreoidismus als kontrolliert eingestuft.

Bei 4 Patienten (18%) sind seit der erfolgten Parathyreoidektomie weniger als 36 Monate vergangen. Bei 4 Patienten (18%) liegt aktuell ein Rezidiv des primären Hyperparathyreoidismus vor. Bei den 8 Patienten (36%) dieser beiden Gruppen wurde der pHPT als unkontrolliert eingestuft.

Vergleicht man die Mittelwerte des Z-Score der Gesamtdichte des Knochens (Tab. 3.2.6) so liegt dieser bei den Patienten mit unkontrolliertem primären Hyperparathyreoidismus niedriger (entsprechend einer stärker ausgeprägten Minderung der Knochendichte) als bei den Patienten mit kontrolliertem pHPT (-1,55 +/- 1,3 vs. -0,98 +/- 0,9). Es ließ sich aber kein signifikanter Unterschied nachweisen ( $p = 0,232$ ). Bezogen auf die trabekuläre Dichte des Knochens (Tab. 3.2.7) ist der Unterschied geringer ausgeprägt (0,99 +/- 1,8 vs. -0,79 +/- 0,8). Auch hier besteht keine Signifikanz ( $p = 0,538$ ).

**Tab. 3.2.6: Z-Score der Gesamtdichte in SD bei kontrolliertem vs. unkontrolliertem pHPT.**

	Kontrollierter pHPT	Unkontrollierter pHPT
Mittelwert	-0,98	-1,55
Median	-1,00	-1,55
Standardabweichung	0,904	1,250
Minimum	-2,90	-3,40
Maximum	0,40	0,50
Anzahl	14	8

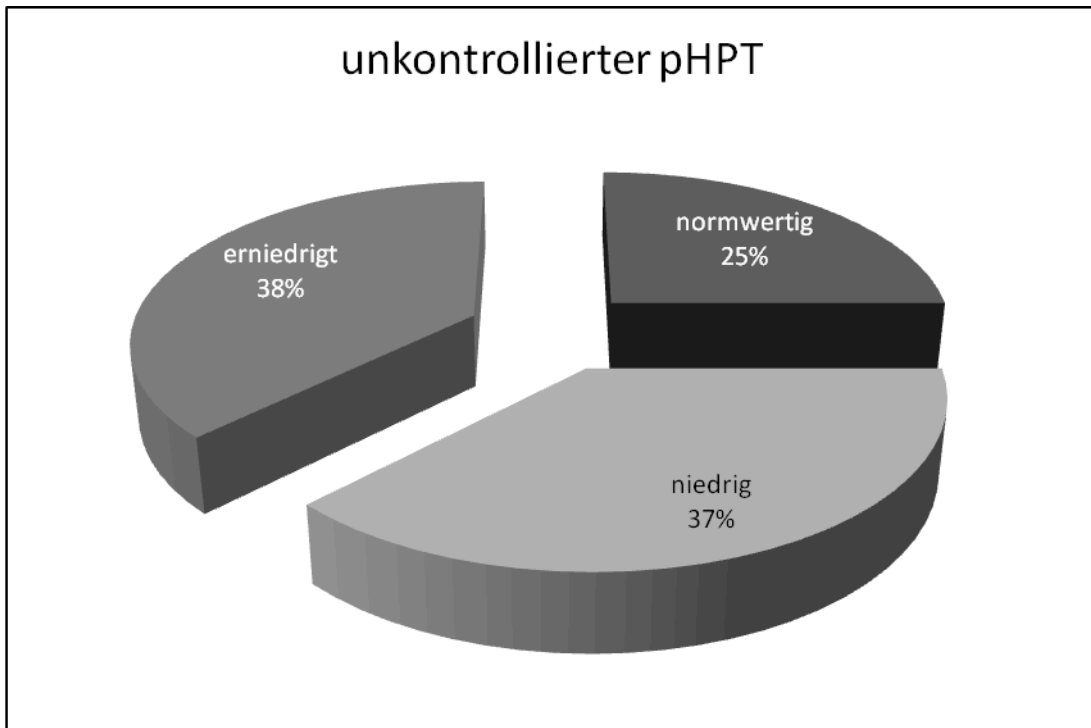
**Tab. 3.2.7: Z-Score der trabekulären Dichte in SD bei kontrolliertem vs. unkontrolliertem pHPT.**

	Kontrollierter pHPT	Unkontrollierter pHPT
Mittelwert	-0,79	-0,99
Median	-0,70	-1,55
Standardabweichung	0,820	1,760
Minimum	-2,20	-3,10
Maximum	0,40	2,30
Anzahl	14	8

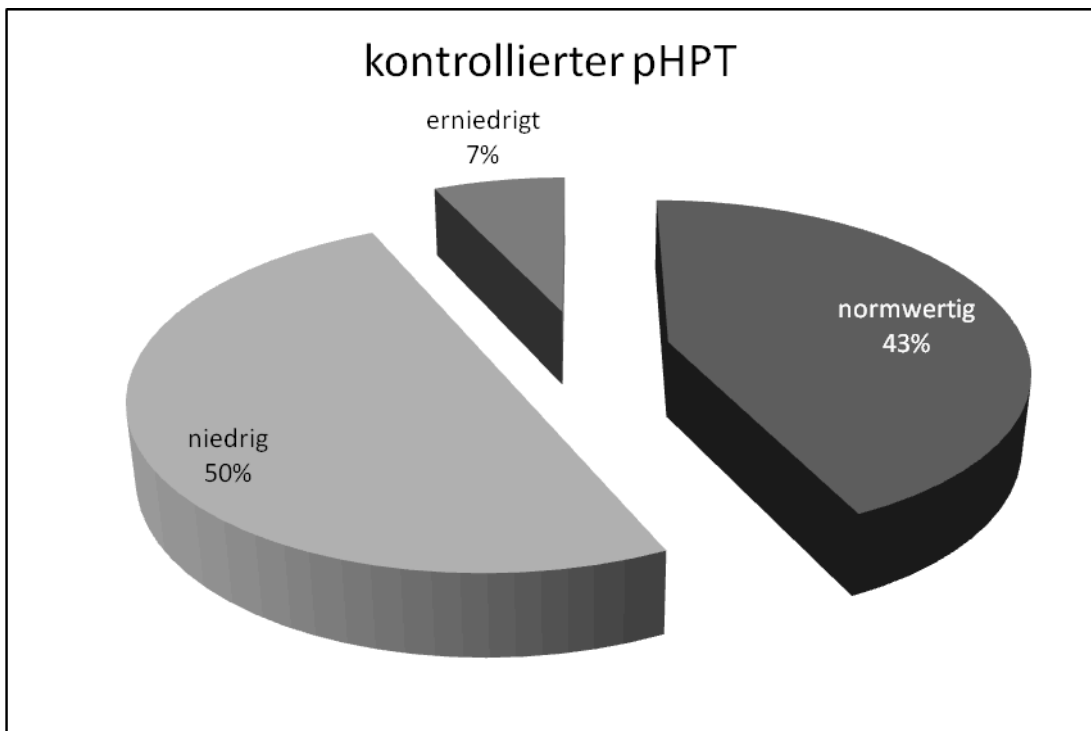
In der Gruppe der Patienten mit unkontrolliertem pHPT zeigte sich bei 3 von 8 Patienten (37,5%) bezogen auf die Gesamtdichte des Knochens ein erniedrigter Z-Score  $< -2$  SD. In der Gruppe der Patienten mit kontrolliertem pHPT war dies nur bei einem von 14 Patienten (7,1%) der Fall. In der Gruppe der Patienten mit unkontrolliertem pHPT zeigte sich nur bei 2 von 8 Patienten (25%) ein Normalbefund mit einem Z-Score  $> -1$  SD. In der Gruppe der Patienten mit kontrolliertem pHPT war dies bei 6 von 14 Patienten (42,9%) der Fall. In der Gruppe der Patienten mit unkontrolliertem pHPT zeigte sich bei 3 von 8 Patienten (37,5%) ein niedriger Z-Score zwischen -1 SD und -2

SD. In der Gruppe der Patienten mit kontrolliertem pHPT war dies bei sieben von 14 Patienten (50%) der Fall (Abb. 3.2.9 und Abb. 3.2.10)

**Abb. 3.2.9: Einteilung der Gesamtdichte des Knochens bei Patienten mit unkontrolliertem pHPT in Normalbefund (Z-Score bis -1SD), niedrigem Z-Score kleiner -1SD und größer -2 SD und erniedrigtem Z-Score < -2SD.**



**Abb. 3.2.10: Einteilung der Gesamtdichte des Knochens bei Patienten mit kontrolliertem pHPT in Normalbefund (Z-Score bis -1SD), niedrigem Z-Score kleiner -1 SD und größer -2SD und erniedrigtem Z-Score < -2SD.**



### 3.2.3 Hypercortisolismus

Bei einem Patienten (Nr. 4) stellte ein Hypercortisolismus im Rahmen eines adrenalen Cushing Syndroms die Erstmanifestation der MEN1-Erkrankung dar. Vor 38 Jahren wurde bei diesem Patienten eine linksseitige Adrenalektomie durchgeführt. Seither war es zu keinem erneuten Hypercortisolismus gekommen. Auch zum jetzigen Untersuchungszeitpunkt lag das Cortisol im 24h Sammelurin im Normbereich.

Bei einer Patientin (Nr. 11) lag eine erhöhte morgendliche Cortisol-Konzentration im Serum vor. Im 24h Sammelurin war keine erhöhte Ausscheidung von Cortisol zu messen, so dass der einmalig erhöhte Basalwert als unspezifisch eingestuft wurde. Die Patientin wird im Folgenden zur Gruppe der Patienten mit pHPT und normwertigen Cortisolwerten gezählt.

Bei zwei Patienten (Nr. 22, Nr. 23) war eine erhöhte Ausscheidung von Cortisol im 24h Sammelurin zu messen. Die morgendliche basale Cortisol-Konzentration im Serum war bei beiden normwertig. Beide Patienten weisen zusätzlich einen pHPT auf.

Die Tabelle 3.2.8 und die Tabelle 3.2.9 geben einen Überblick über die Verteilung der Z-Score-Werte bei den 2 Patienten mit pHPT und aktuell erhöhter Cortisolausscheidung im Urin, im Vergleich zu den Patienten mit pHPT und normwertigen Cortisolwerten. Weder bezogen auf die trabekuläre Dichte noch bezogen auf die Gesamtdichte des Knochens konnte ein signifikanter Unterschied der Z-Score Werte im Vergleich zu den Patienten ohne erhöhtes Cortisol festgestellt werden (trabekuläre Dichte  $p = 1,0$ /Gesamtdichte  $p = 0,304$ ).

**Tab. 3.2.8: Z-Score der trabekulären Dichte in SD bei normwertigen vs. erhöhtem Cortisol.**

Z-Score der trabekulären Dichte in SD		
	Erhöhtes Cortisol	Normwertiges Cortisol
Mittelwert	-0,85	-0,86
Median	-0,85	-0,90
Standardabweichung	1,202	1,239
Minimum	-1,70	-3,10
Maximum	0,00	2,30
Anzahl	2	20

**Tab. 3.2.9: Z-Score der Gesamtdichte in SD bei normwertigen vs. erhöhtem Cortisol.**

Z-Score der Gesamtdichte in SD		
	Erhöhtes Cortisol	Normwertiges Cortisol
Mittelwert	-0,45	-1,26
Median	-0,45	-1,30
Standardabweichung	1,202	1,041
Minimum	-1,30	-3,40
Maximum	0,40	0,50
Anzahl	2	20



### **3.2.4 Hypophyseninsuffizienz**

Bei 4 Patienten zeigte sich im Hypophysenstimulationstest eine somatotrope Insuffizienz (Nr.6, Nr. 12, Nr. 13, Nr. 17; zwei weiblich und zwei männlich). Bei zwei Patienten (Nr. 6 und Nr. 17; beide männlich) lag zusätzlich eine gonadotrope Insuffizienz vor. Bei einem Patienten (Nr. 23) lag eine isolierte gonadotrope Insuffizienz vor. Alle 5 Patienten weisen zusätzlich einen primären Hyperparathyreoidismus auf.

Die Tabelle 3.2.10 und die Tabelle 3.2.11 geben einen Überblick über die Verteilung der Z-Score-Werte bei den Patienten mit pHPT und zusätzlich einer Insuffizienz der gonadotropen- und/oder somatotropen Achse der Hypophyse im Vergleich zu den übrigen Patienten mit pHPT aber ohne gonadotrope oder somatotrope Insuffizienz. Weder bezogen auf die trabekuläre Dichte noch bezogen auf die Gesamtdichte des Knochens konnte ein signifikanter Unterschied der Z-Score Werte im Vergleich zu den Patienten ohne eine gonadotrope oder somatotrope Insuffizienz festgestellt werden (trabekuläre Dichte  $p = 0,638$ / Gesamtdichte  $p = 0,583$ ).

**Tab. 3.2.10: Z-Score der trabekulären Dichte in SD bei Patienten mit gonadotroper oder somatotroper Insuffizienz und pHPT vs. Patienten mit isoliertem pHPT.**

Z-Score der trabekulären Dichte in SD		
	gonado- und/oder somatotrope Insuffizienz und pHPT	keine Insuffizienz aber pHPT
Mittelwert	-1,10	-0,79
Median	-0,80	-1,00
Standardabweichung	1,012	1,279
Minimum	-2,50	-3,10
Maximum	0,10	2,30
Anzahl	5	17

**Tab. 3.2.11: Z-Score der Gesamtdichte bei Patienten mit gonadotroper oder somatotroper Insuffizienz und pHPT vs. Patienten mit isoliertem pHPT.**

Z-Score der Gesamtdichte in SD		
	gonado- und/oder somatotrope Insuffizienz und pHPT	keine Insuffizienz aber pHPT
Mittelwert	-1,02	-1,24
Median	-1,00	-1,40
Standardabweichung	0,936	1,105
Minimum	-2,30	-3,40
Maximum	0,30	0,50
Anzahl	5	17

### 3.3 Lebensqualität

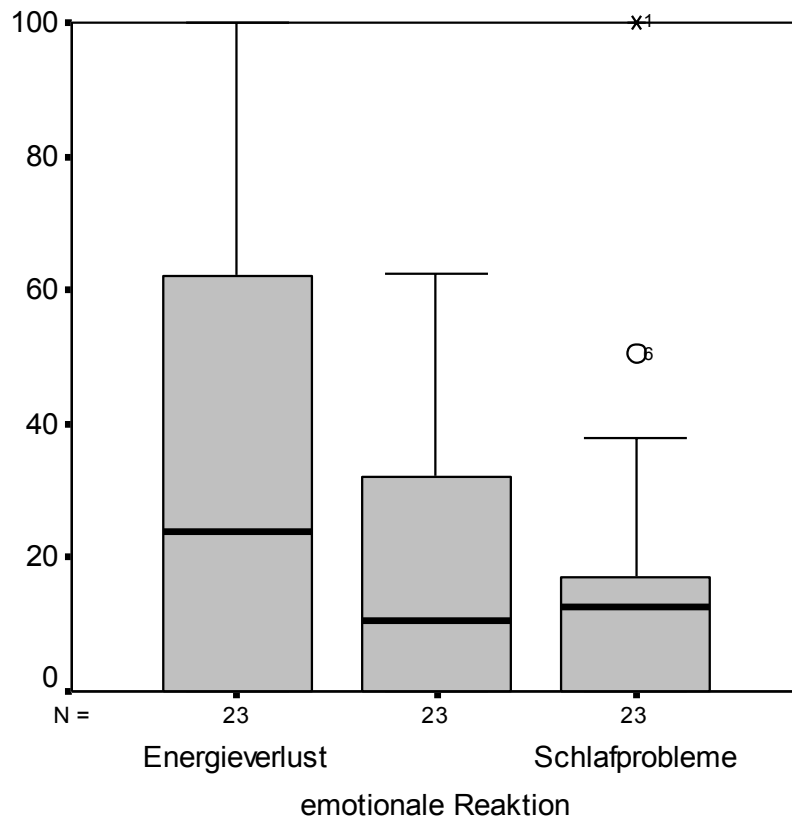
#### 3.3.1 Nottingham health profile

Die Tabelle 3.3.1 und die Abbildung 3.3.1 und Abbildung 3.3.2 geben einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der Punktwerte der Skalen des Nottingham health profile. Die Summe der gewichteten Werte einer Skala ergeben 100. Das heißt eine Skala erhält den Wert 100, wenn alle ihr zugeordneten Items als zutreffend angekreuzt werden. Wenn kein Item einer Skala als zutreffend angekreuzt wurde, ergibt das den Wert 0 für diese Skala. Hierbei stehen hohe Werte für eine niedrige Lebensqualität.

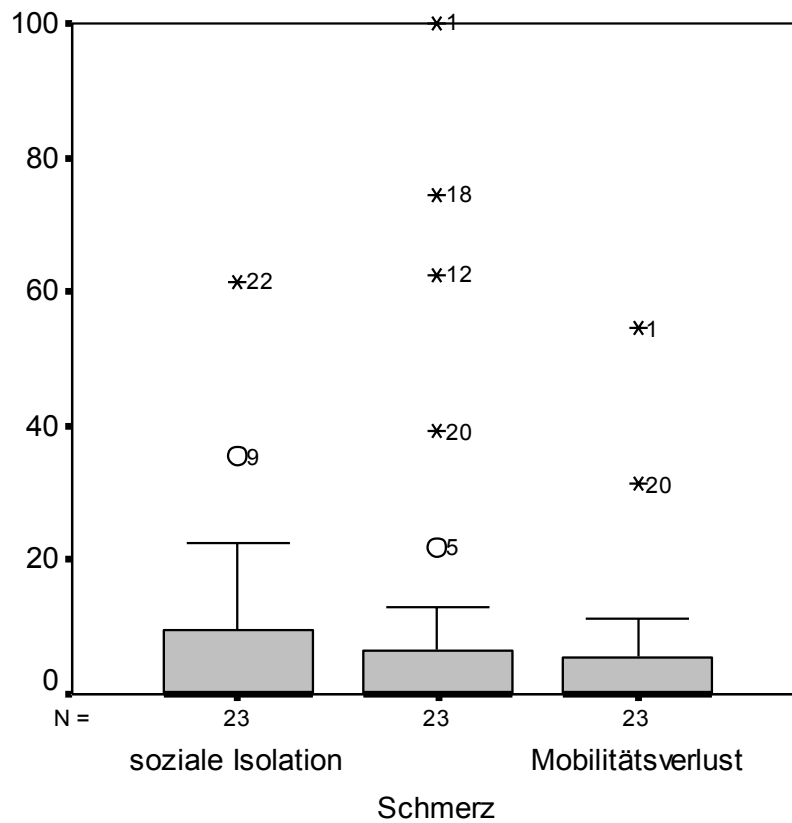
**Tab. 3.3.1:** Skalen des Nottingham health profile, Ergebnisse der MEN1-Patienten der Studie.

	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Anzahl
Energieverlust	31,41	24,00	36,897	0,00	100,00	23
emotionale Reaktion	17,56	10,47	21,105	0,00	62,47	23
Schlafprobleme	15,29	12,57	23,603	0,00	100,00	23
Schmerz	13,52	0,00	28,142	0,00	100,00	23
Soziale Isolation	7,97	0,00	15,732	0,00	61,50	23
Mobilitätsverlust	5,68	0,00	12,980	0,00	54,47	23

**Abb. 3.3.1: Skalen des Nottingham health profile: Energieverlust, emotionale Reaktion und Schlafprobleme.**



**Abb. 3.3.2: Skalen des Nottingham health profile: Soziale Isolation, Schmerz, Mobilitätsverlust.**



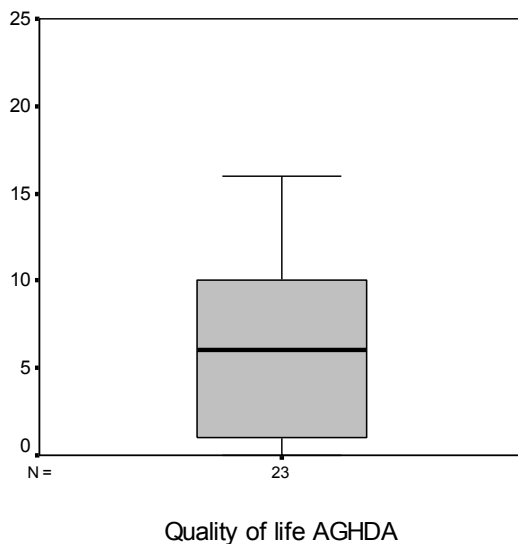
### 3.3.2 Quality of life AGHDA

Die Tabelle 3.3.2 und die Abbildung 3.3.3 geben einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der Punktwerte des QoL-AGHDA. Von den 23 untersuchten Patienten erzielten 17 Patienten (74%) einen Punktwert  $< 11$  und damit einen unauffälligen Befund. 6 Patienten (26%) haben Werte von mindestens 11 Punkten und zeigen somit eine erniedrigte Lebensqualität (Abb. 3.3.4).

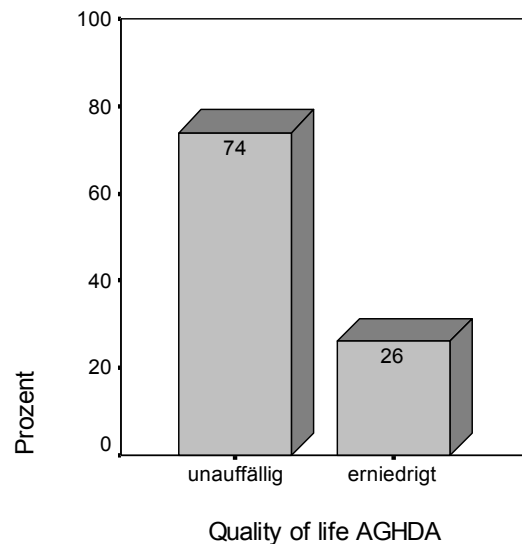
**Tab. 3.3.2: Quality of life AGHDA.**

	QoL-AGHDA
Mittelwert	5,96
Median	6,00
Standardabweichung	5,059
Minimum	0,00
Maximum	16,00
Anzahl	23

**Abb. 3.3.3: Quality of life AGHDA.**



**Abb. 3.3.4: QoL-AGHDA. Anteil der Patienten mit unauffälligem Befund oder mit erniedrigter Lebensqualität in Prozent.**



### 3.3.3 EORTC-QLQ-C30 version 3.0

Wie unter 2.2.3.3 beschrieben, setzt sich der EORTC-QLQ-C30 aus 5 funktionalen Skalen, 3 Symptomskalen, einer globalen Skala der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes und 6 Einzel-Items zusammen.

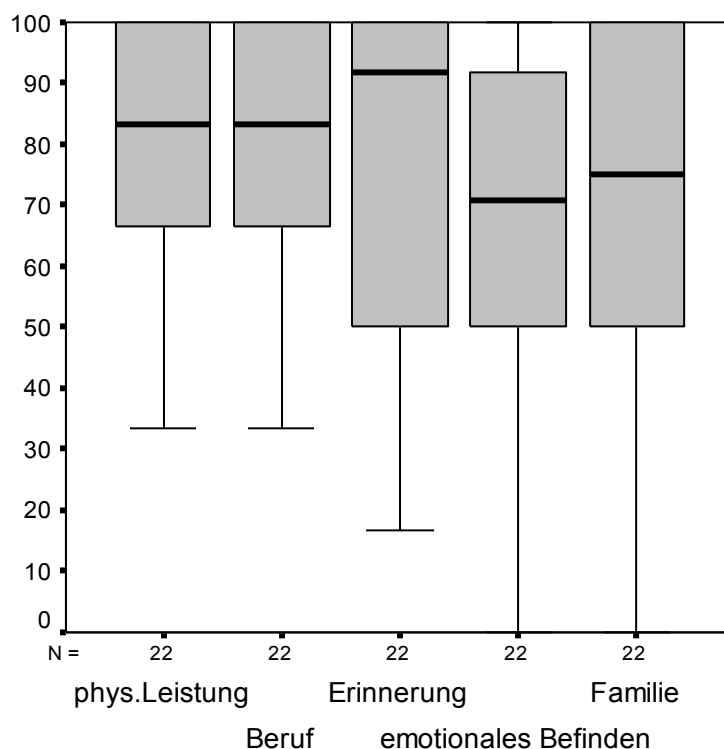
#### 3.3.3.1 Funktionale Skalen

Die Tabelle 3.3.3 und die Abbildung 3.3.5 geben einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der Punktwerte der funktionalen Skalen des EORTC-QLQ-C30. Hierbei stehen hohe Werte für eine hohe Lebensqualität.

Tab. 3.3.3: Funktionale Skalen des EORTC-QLQ-C30.

	phys.Leistung- fähigkeit	Beruf/ Haushalt	Erinnerung/ Konzentration	emotionales Befinden	Familie/ Unternehmungen
Mittelwert	80,60	73,48	74,24	66,67	68,18
Median	80,00	83,33	91,67	70,83	75,00
Standardabweichung	18,276	31,980	32,419	30,429	34,082
Minimum	46,67	0,00	16,67	0,00	0,00
Maximum	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Anzahl	22	22	22	22	22

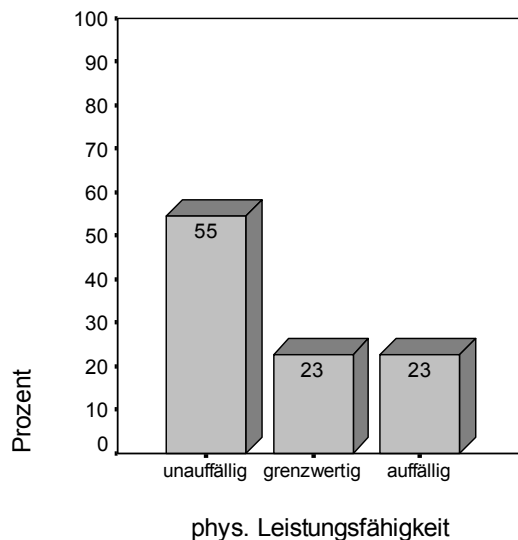
Abb. 3.3.5: Funktionale Skalen des EORTC-QLQ-C30.



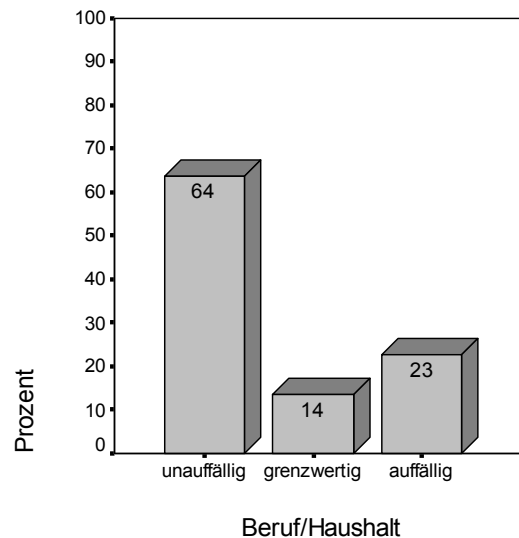
In der funktionalen Skala „*physische Leistungsfähigkeit*“ weichen von den 22 untersuchten Patienten 12 (55%) weniger als -1 SD von den Referenzwerten der jeweiligen Altersgruppe und des jeweiligen Geschlechts ab und weisen damit einen unauffälligen Punktwert auf. 5 Patienten (23%) weichen zwischen -1 SD und -2 SD von dem Referenzwert der jeweiligen Altersgruppe und des jeweiligen Geschlechts ab und weisen damit einen grenzwertigen Punktwert auf. 5 Patienten (23%) weichen mehr als -2 SD von den Referenzwerten der jeweiligen Altersgruppe und des jeweiligen Geschlechts ab und weisen damit einen auffälligen Punktwert (Abb. 3.3.6) auf.

In der funktionalen Skala „*Beruf/Haushalt*“ zeigen von den 22 untersuchten Patienten 14 Patienten (64%) einen unauffälligen Punktwert ( $> -1SD$ ), 3 Patienten (14%) einen grenzwertigen Punktwert (-1SD bis -2SD) und 5 Patienten (23%) einen auffälligen Punktwert ( $< -2SD$ ) (Abb. 3.3.7).

**Abb. 3.3.6: Funktionale Skala phys. Leistungsfähigkeit. Anteil der Patienten mit unauffälligem, grenzwertigem und auffälligem Befund**



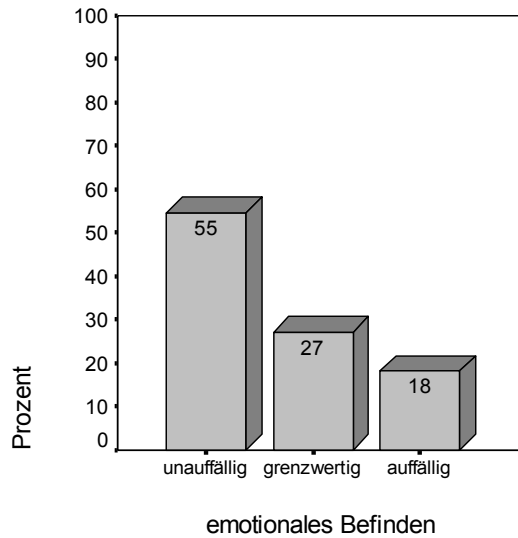
**Abb. 3.3.7: Funktionale Skala Beruf/Haushalt. Anteil der Patienten mit unauffälligem, grenzwertigem und auffälligem Befund.**



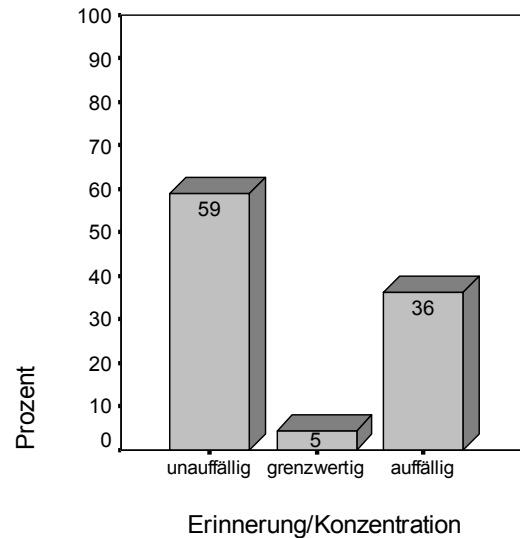
In der funktionalen Skala „*emotionales Befinden*“ zeigen von den 22 untersuchten Patienten 12 Patienten (55%) einen unauffälligen Punktwert ( $> -1SD$ ), 6 Patienten (27%) einen grenzwertigen Punktwert (-1SD bis -2SD) und 4 Patienten (18%) einen auffälligen Punktwert ( $< -2SD$ ) (Abb. 3.3.8).

In der funktionalen Skala „*Erinnerung/Konzentration*“ zeigen von den 22 untersuchten Patienten 13 Patienten (59%) einen unauffälligen Punktwert ( $> -1SD$ ), ein Patient (5%) einen grenzwertigen Punktwert (-1SD bis -2SD) und 8 Patienten (36%) einen auffälligen Punktwert ( $< -2SD$ ) (Abb. 3.3.9).

**Abb. 3.3.8: Funktionale Skala emotionales Befinden. Anteil der Patienten mit unauffälligem, grenzwertigem und auffälligem Befund.**

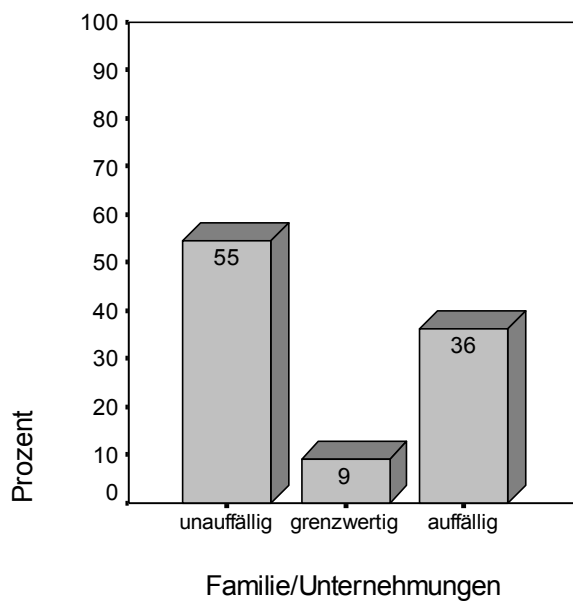


**Abb. 3.3.9: Funktionale Skala Erinnerung/Konzentration. Anteil der Patienten mit unauffälligem, grenzwertigem und auffälligem Befund.**



In der funktionalen Skala „*Familie/Unternehmungen*“ zeigen von den 22 untersuchten Patienten 12 Patienten (55%) einen unauffälligen Punktwert ( $> -1SD$ ), zwei Patienten (9%) einen grenzwertigen Punktwert ( $-1SD$  bis  $-2SD$ ) und 8 Patienten (36%) einen auffälligen Punktwert ( $< -2SD$ ) (Abb. 3.3.10).

**Abb. 3.3.10: Funktionale Skala Familie/Unternehmungen. Anteil der Patienten mit unauffälligem, grenzwertigem und auffälligem Befund.**





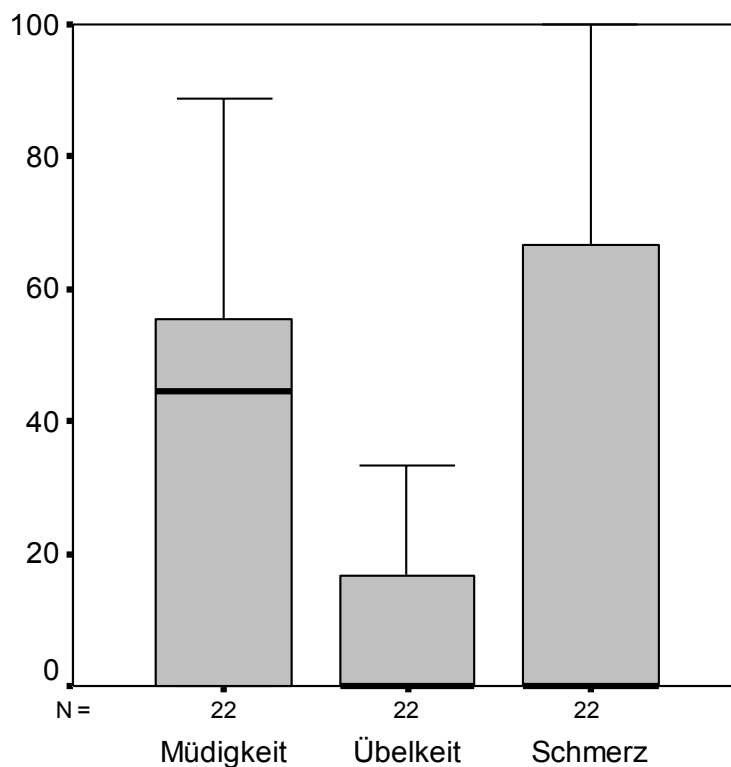
### 3.3.3.2 Symptomskalen

Die Tabelle 3.3.4 und die Abbildung 3.3.11 geben einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der Punktwerte der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30. Hierbei stehen hohe Werte für eine große Anzahl an Krankheitssymptomen und somit für eine schlechte Lebensqualität.

**Tab. 3.3.4: Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30.**

	Müdigkeit	Übelkeit / Erbrechen	Schmerzen
Mittelwert	37,37	7,58	24,24
Median	44,44	0,00	0,00
Standardabweichung	29,803	16,042	33,621
Minimum	0,00	0,00	0,00
Maximum	88,89	66,67	100,00
Anzahl	22	22	22

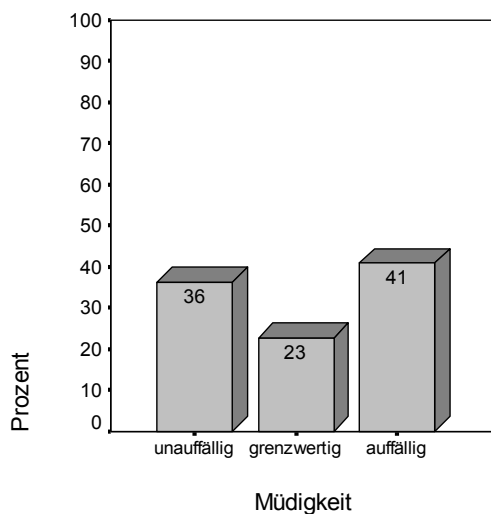
**Abb. 3.3.11: Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30.**



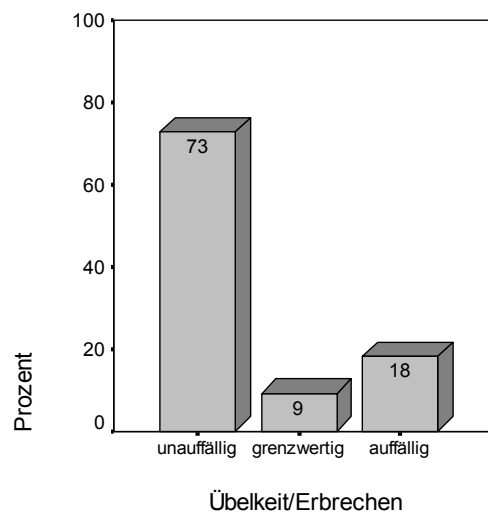
In der Symptomskala „*Müdigkeit*“ weichen von den 22 untersuchten Patienten 8 Patienten (36%) weniger als +1 SD von den Referenzwerten der jeweiligen Altersgruppe und des jeweiligen Geschlechts ab und weisen damit einen unauffälligen Punktwert auf. 5 Patienten (23%) weichen zwischen +1SD und +2SD von den Referenzwerten der jeweiligen Altersgruppe und des jeweiligen Geschlechts ab und weisen damit einen grenzwertigen Punktwert auf. 9 Patienten (41%) weichen mehr als +2SD von den Referenzwerten der jeweiligen Altersgruppe und des jeweiligen Geschlechts ab und weisen damit einen auffälligen Punktwert auf (Abb. 3.3.12).

In der Symptomskala „*Übelkeit/Erbrechen*“ zeigen von den 22 untersuchten Patienten 16 Patienten (73%) einen unauffälligen Punktwert ( $< +1SD$ ), 2 Patienten (9%) einen grenzwertigen Punktwert (+1SD bis +2SD) und 4 Patienten (18%) einen auffälligen Punktwert ( $> +2SD$ ) (Abb.3.3.13).

**Abb. 3.3.12: Symptomskala Müdigkeit.**  
Anteil der Patienten mit unauffälligem, grenzwertigem und auffälligem Befund.

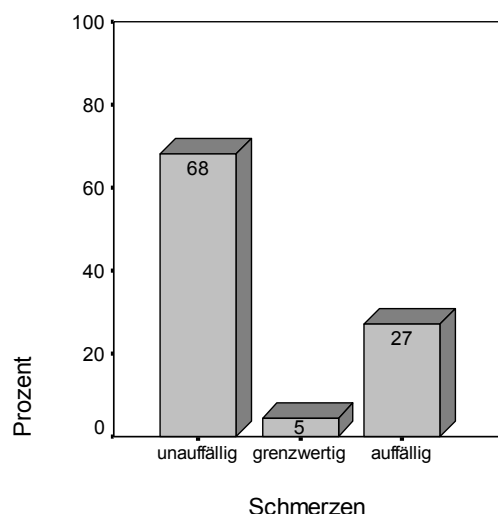


**Abb. 3.3.13: Symptomskala Übelkeit/ Erbrechen.** Anteil der Patienten mit unauffälligem, grenzwertigem und auffälligem Befund.



In der Symptomskala „*Schmerz*“ zeigen von den 22 untersuchten Patienten 15 Patienten (68%) einen unauffälligen Punktwert ( $< +1SD$ ), ein Patient (5%) einen grenzwertigen Punktwert (+1SD bis +2SD) und 6 Patienten (27%) einen auffälligen Punktwert (Abb. 3.3.14).

**Abb. 3.3.14: Symptomskala Schmerzen.**  
**Anteil der Patienten mit unauffälligem, grenzwertigem und auffälligem Befund.**



### 3.3.3.3 Globale Skala der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes

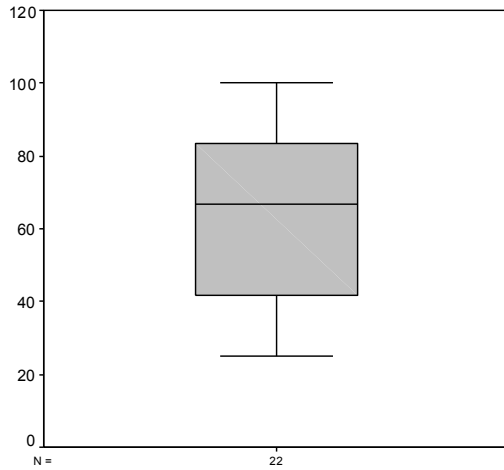
Die Tabelle 3.3.5 und die Abbildung 3.3.15 geben einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der Punktwerte der „globalen Skala der Lebensqualität“ und des Gesundheitszustandes des EORTC-QLQ-C30. Hierbei stehen hohe Werte für eine hohe Lebensqualität.

Von den 22 untersuchten Patienten weichen 12 Patienten (55%) weniger als -1 SD von den Referenzwerten der jeweiligen Altersgruppe und des jeweiligen Geschlechts ab und weisen damit einen unauffälligen Punktwert auf. 7 Patienten (32%) weichen zwischen -1 SD und -2 SD von den Referenzwerten der jeweiligen Altersgruppe und des jeweiligen Geschlechts ab und weisen damit einen grenzwertigen Punktwert auf. 3 Patienten (14%) weichen mehr als -2 SD von den Referenzwerten der jeweiligen Altersgruppe und des jeweiligen Geschlechts ab und weisen damit einen auffälligen Punktwert auf (Abb. 3.3.16).

**Tab.3.3.5: Globale Skala der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes.**

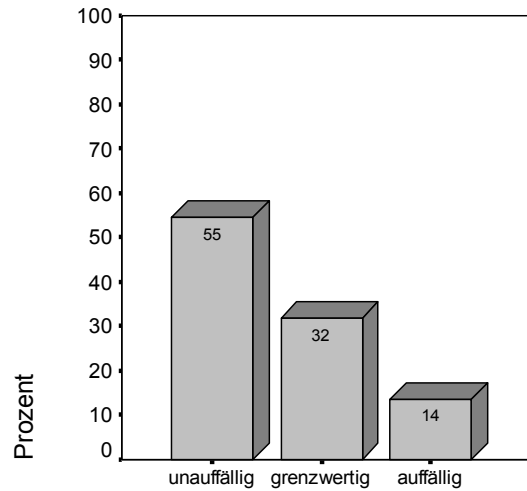
globale Skala der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes	
Mittelwert	60,98
Median	66,67
Standardabweichung	23,343
Minimum	25,00
Maximum	100,00
Anzahl	22

**Abb. 3.3.15: Globale Skala der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes.**



globale Skala der Lebensqualität

**Abb. 3.3.16: Globale Skala der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes. Anteil der Patienten mit unauffälligem, grenzwertigem und auffälligem Befund.**



globale Skala der Lebensqualität

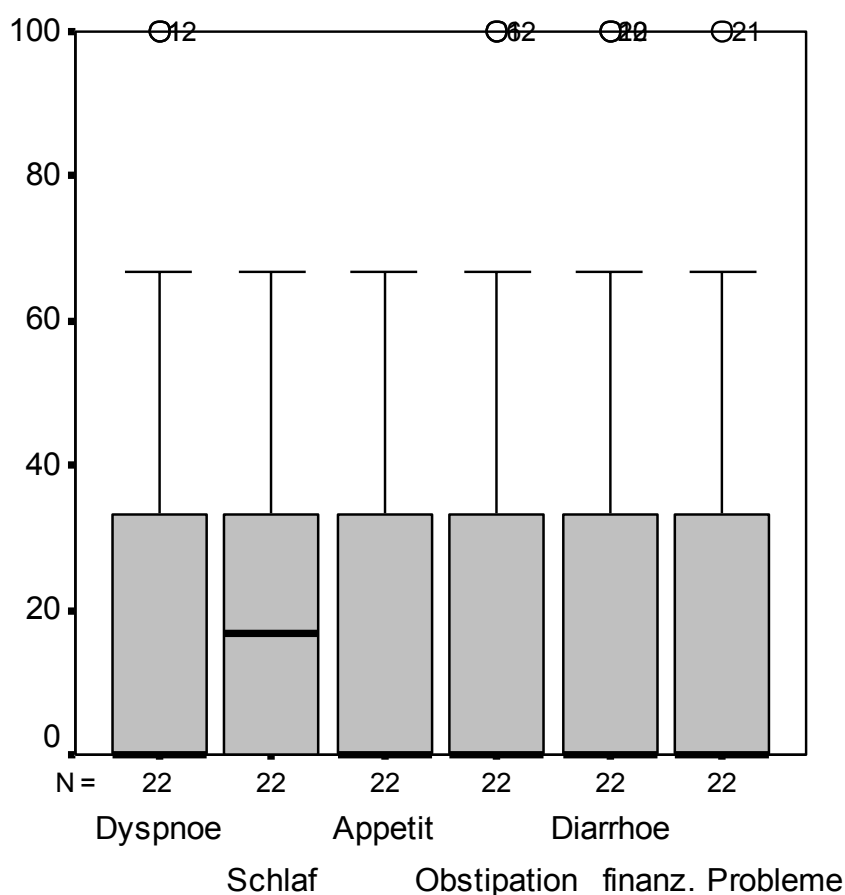
### 3.3.3.4 Einzel-Items

Die Tabelle 3.3.6 und die Abbildung 3.3.22 geben einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der Punktwerte der Einzel-Items des EORTC-QLQ-C30. Hierbei stehen hohe Werte für eine hohe Anzahl an Krankheitssymptomen und damit für eine schlechte Lebensqualität.

**Tab. 3.3.6: Einzel-Items des EORTC-QLQ C30.**

	Dyspnoe	Schlaflosigkeit	Appetitverlust	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Probleme
Mittelwert	22,73	24,24	13,64	19,70	16,67	18,18
Median	0,00	16,67	0,00	0,00	0,00	0,00
Standardabweichung	33,152	27,568	24,471	35,125	32,120	30,389
Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Maximum	100,00	66,67	66,67	100,00	100,00	100,00
Anzahl	22	22	22	22	22	22

Abb. 3.3.17: Einzel-Items des EORTC-QLQ C30.



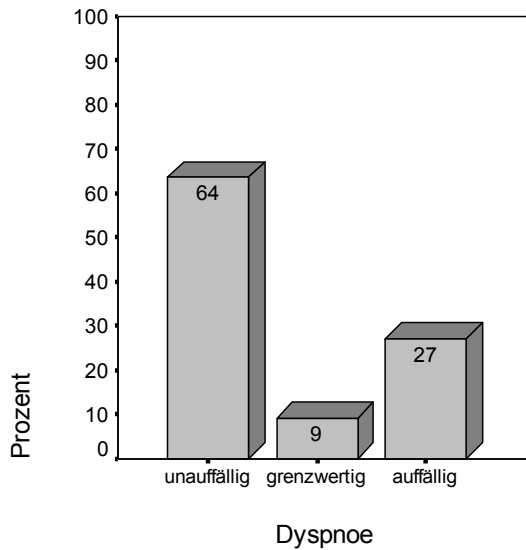
**Ausreißer der Skala Obstipation: Patient Nr. 6, Nr. 12.**

**Ausreißer der Skala Diarrhoe: Patient Nr. 12, Nr. 20.**

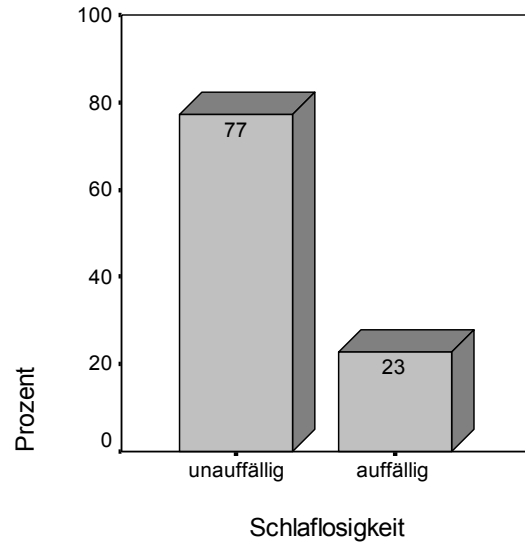
In dem Einzel-Item „Dyspnoe“ weichen von den 22 untersuchten Patienten 14 Patienten (64%) weniger als +1 SD von den Referenzwerten der jeweiligen Altersgruppe und des jeweiligen Geschlechts ab und weisen damit einen unauffälligen Punktwert auf. Zwei Patienten (9%) weichen zwischen +1SD und +2SD von den Referenzwerten der jeweiligen Altersgruppe und des jeweiligen Geschlechts ab und weisen damit einen grenzwertigen Punktwert auf. 6 Patienten (27%) weichen mehr als +2SD von den Referenzwerten der jeweiligen Altersgruppe und des jeweiligen Geschlechts ab und weisen damit einen auffälligen Punktwert auf (Abb. 3.3.18).

In dem Einzel-Item „Schlaflosigkeit“ zeigen von den 22 untersuchten Patienten 17 Patienten (77%) einen unauffälligen Punktwert ( $< +1SD$ ) und 5 Patienten (23%) einen auffälligen Punktwert ( $> +2SD$ ) (Abb. 3.3.19).

**Abb. 3.3.18: Einzel-Item Dyspnoe. Anteil der Patienten mit unauffälligem, grenzwertigem und auffälligem Befund.**

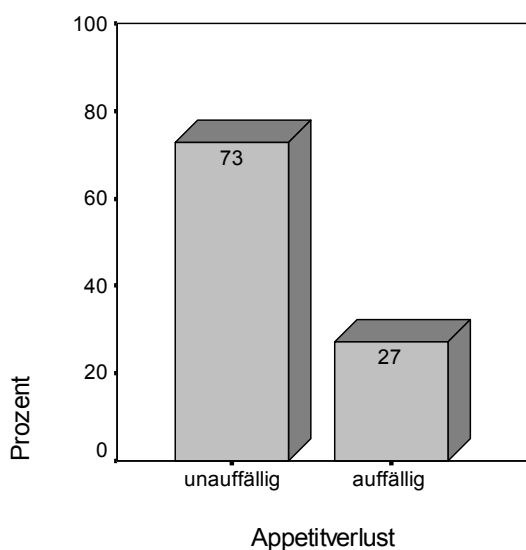


**Abb. 3.3.19: Einzel-Item Schlaflosigkeit. Anteil der Patienten mit unauffälligem, grenzwertigem und auffälligem Befund.**

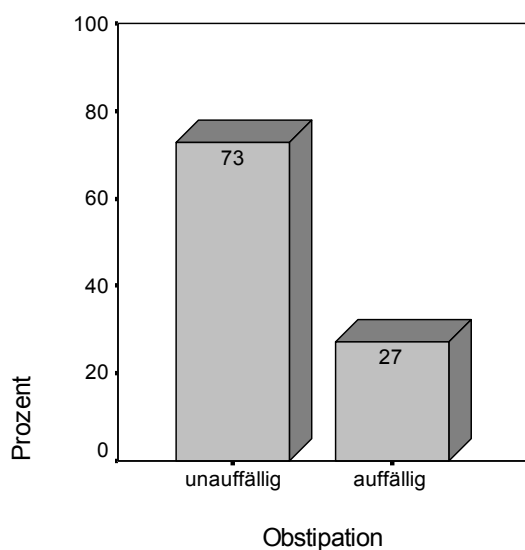


In dem Einzel-Item „*Appetitverlust*“ zeigen von den 22 untersuchten Patienten 16 Patienten (73%) einen unauffälligen Punktwert ( $< +1SD$ ) und 6 Patienten (27%) einen auffälligen Punktwert ( $> +2SD$ ) (Abb. 3.3.20). In dem Einzel-Item „*Obstipation*“ zeigen von den 22 untersuchten Patienten 16 Patienten (73%) einen unauffälligen Punktwert ( $< +1SD$ ) und 6 Patienten (27%) einen auffälligen Punktwert ( $> +2SD$ ) (Abb. 3.3.21).

**Abb. 3.3.20: Einzel-Item Appetitverlust. Anteil der Patienten mit unauffälligem, grenzwertigem und auffälligem Befund.**



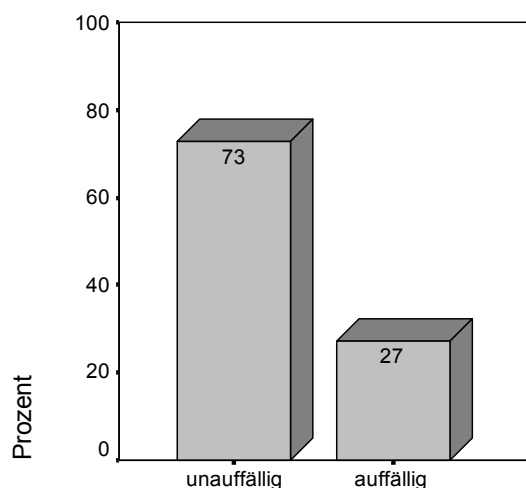
**Abb. 3.3.21: Einzel-Item Obstipation. Anteil der Patienten mit unauffälligem, grenzwertigem und auffälligem Befund.**



In dem Einzel-Item „*Diarrhoe*“ zeigen von den 22 untersuchten Patienten 16 Patienten (73%) einen unauffälligen Punktwert ( $< +1SD$ ) und 6 Patienten (27%) einen auffälligen

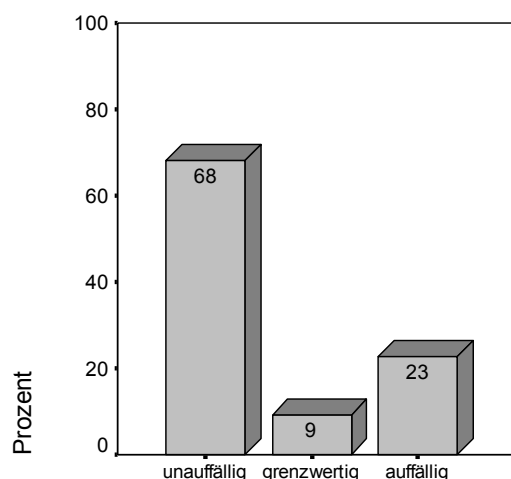
Punktwert ( $> +2SD$ ) (Abb. 3.3.22). In dem Einzel-Item „*finanzielle Probleme*“ zeigen von den 22 untersuchten Patienten 15 Patienten (68%) einen unauffälligen Punktwert ( $< +1SD$ ), 2 Patienten (9%) einen grenzwertigen Punktwert ( $+1SD$  bis  $+2SD$ ) und 5 Patienten (23%) einen auffälligen Punktwert ( $> +2SD$ ) (Abb. 3.3.23).

**Abb. 3.3.22: Einzel-Item Diarrhoe.**  
Anteil der Patienten mit unauffälligem, grenzwertigem und auffälligem Befund.



Diarrhoe

**Abb. 3.3.23: Einzel-Item finanzielle Probleme.** Anteil der Patienten mit unauffälligem, grenzwertigem und auffälligem Befund.



finanz. Probleme

Insgesamt zeigen 15 Patienten (68%) auffällige Werte in einer oder mehreren Skalen bzw. Einzel-Items des EORTC-QLQ-C30, die mehr als 2 Standardvariationen von den Normwerten der Allgemeinbevölkerung für die jeweilige Altersgruppe des gleichen Geschlechts abweichen. Tabelle 3.3.7 gibt einen Überblick über die prozentualen Anteile an auffälligen Testergebnissen für die jeweiligen Skalen bzw. Items. Mit 41% zeigt die Skala „*Müdigkeit*“ am häufigsten auffällige Werte im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, gefolgt von den Skalen „*Erinnerung und Konzentration*“ und „*Familie und Unternehmungen*“ mit je 36% auffälligen Werten.

**Tab. 3.3.7: Anzahl der Patienten mit auffälligen Werten der einzelnen Skalen bzw. Einzel-Items des EORTC-QLQ-C30 in Prozent.**

Müdigkeit	41%	Beruf / Haushalt	23%
Erinnerung / Konzentration	36%	Phys. Leistungsfähigkeit	23%
Familie / Unternehmungen	36%	Schlaflosigkeit	23%
Schmerz	27%	Finanzielle Probleme	23%
Appetitverlust	27%	Emotionales Befinden	18%
Obstipation	27%	Übelkeit / Erbrechen	18%
Dyspnoe	27%	Globale Lebensqualität	14%
Diarrhoe	27%		

### 3.4 Körperzusammensetzung

#### 3.4.1 Body Mass Index

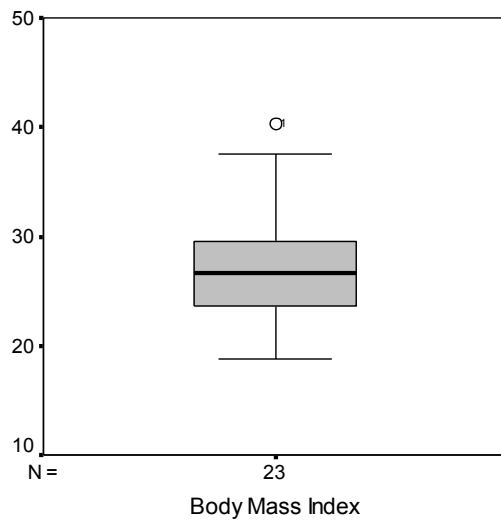
Die Tabelle 3.4.1 und die Abbildung 3.4.1 geben einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung des Body Mass Index (BMI). Von den 23 untersuchten Patienten haben 8 Patienten (35%) einen normalen BMI und 15 Patienten (65%) einen erhöhten BMI (Abb. 3.4.2). Die Abbildung 3.4.3 gibt einen Überblick über die Verteilung der BMI-Werte nach der WHO-Klassifikation in normwertig (BMI = 18,5-25), Übergewicht (BMI = 25 – 29,9), Adipositas Grad I (BMI = 30 – 34,9), Adipositas Grad II (BMI = 35 – 39,9) und extreme Adipositas Grad III (BMI ab 40). Von den 15 Patienten mit erhöhtem BMI entspricht bei 10 Patienten der BMI der Kategorie „Übergewicht“, bei 3 Patienten liegt der BMI im Bereich der Adipositas Grad I, bei jeweils einem Patienten liegt der BMI im Bereich der Adipositas Grad II oder III (Abb. 3.4.3).

**Tab. 3.4.1: Der Body Mass Index in kg/m<sup>2</sup>.**

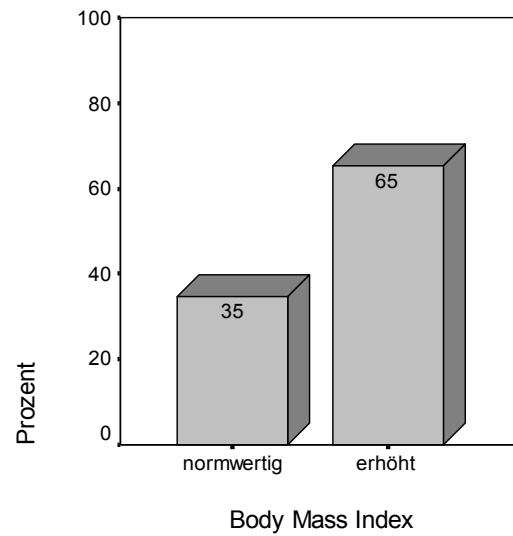
BMI (Body Mass Index)	
Normwerte	18,5 - 25
Mittelwert	27,59
Median	26,70
Standardabweichung	5,240
Minimum	18,80
Maximum	40,30
Anzahl	23



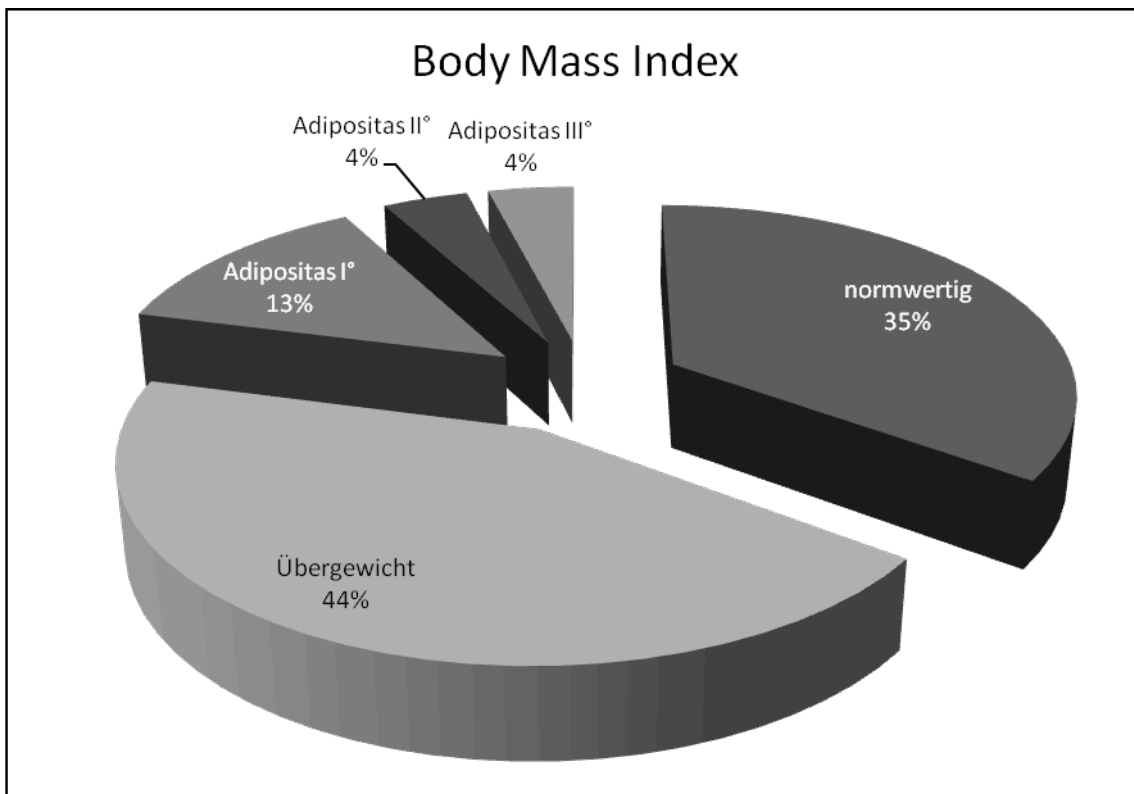
**Abb. 3.4.1: Der Body Mass Index in  $\text{kg}/\text{m}^2$ .**



**Abb. 3.4.2: Anteil der Patienten mit normwertigem und erhöhtem BMI Wert in Prozent.**



**Abb. 3.4.3: Einteilung der BMI Werte nach der WHO-Klassifikation in normwertig (18,5-25), Übergewicht (25 – 29,9), Adipositas Grad I (30 – 34,9), Adipositas Grad II (35 – 39,9) und extreme Adipositas Grad III (ab 40).**



### 3.4.2 Bioelektrische Impedanz Analyse

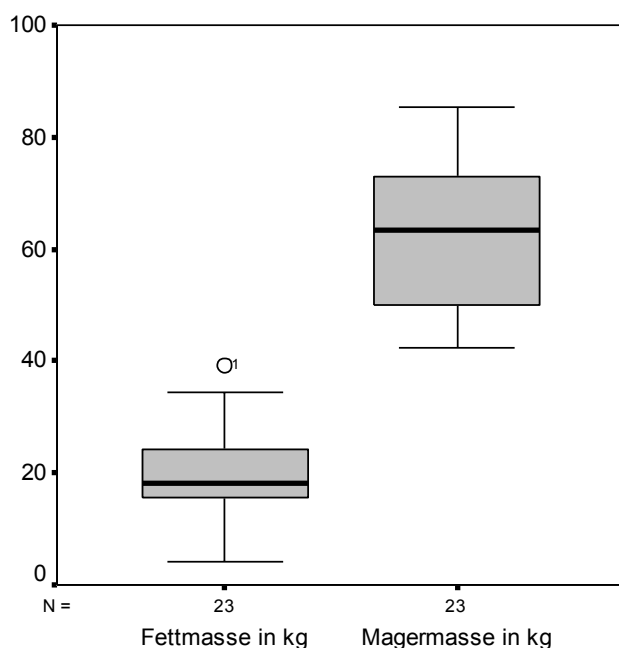
Die Tabelle 3.4.2 und die Abbildungen 3.4.4. und 3.4.7. geben einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der Fettmasse in kg und in % und der Magermasse (FFM) in kg. Von den 23 untersuchten Patienten haben 17 Patienten (73%) eine normwertige Magermasse in kg und 6 Patienten (27%) eine erhöhte Magermasse in kg (Abb. 3.4.5). Von den 23 untersuchten Patienten hat ein Patient (4%) eine erniedrigte Fettmasse in kg, 3 Patienten (13%) eine normwertige Fettmasse in kg und 19 Patienten (83%) eine erhöhte Fettmasse in kg (Abb. 3.4.6).

Ein Patient (4%) hatte eine erniedrigte Fettmasse in Prozent, 4 Patienten (17%) eine normwertige Fettmasse in Prozent und 18 Patienten (78%) eine erhöhte Fettmasse in Prozent (Abb. 3.4.8).

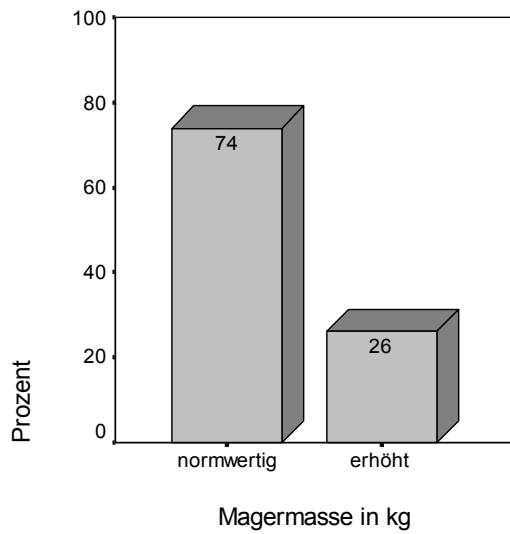
**Tab. 3.4.2: Magermasse in kg, Fettmasse in kg und Prozent.**

	Magermasse [kg]	Fettmasse [kg]	Fettmasse [%]
Mittelwert	62,29	20,58	24,65
Median	63,50	18,10	25,00
Standardabweichung	13,017	8,074	7,986
Minimum	42,20	4,00	6,00
Maximum	85,50	39,20	36,00
Anzahl	23	23	23

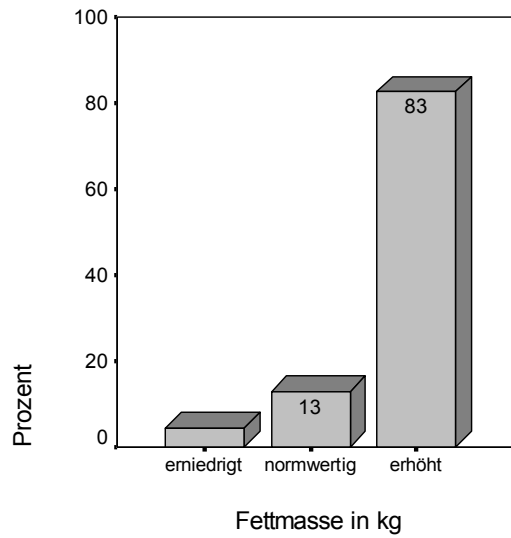
**Abb. 3.4.4: Fettmasse in kg und Magermasse in kg.**



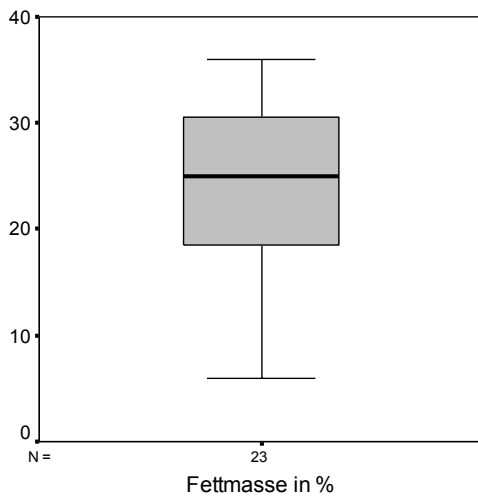
**Abb. 3.4.5: Anteil der Patienten mit normwertiger und erhöhter Magermasse in kg.**



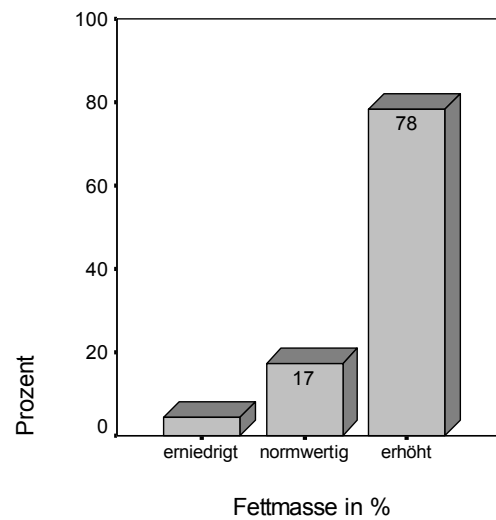
**Abb. 3.4.6: Anteil der Patienten mit erniedrigter, normwertiger und erhöhter Fettmasse in kg.**



**Abb. 3.4.7: Fettmasse in %.**



**Abb. 3.4.8: Anteil der Patienten mit erniedrigter, normwertiger und erhöhter Fettmasse in %.**

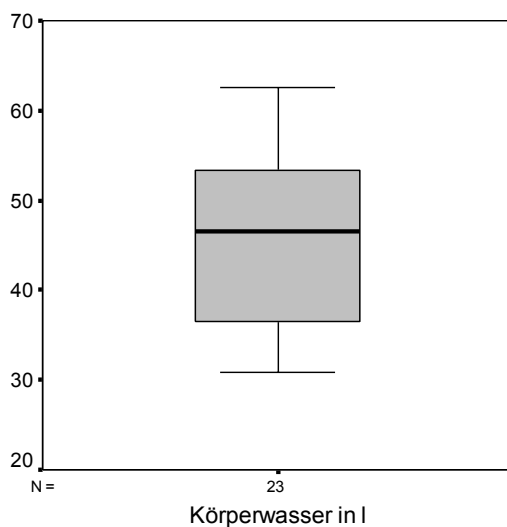


Die Tabelle 3.4.3 und die Abbildungen 3.4.9 geben einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung des Körperwassers in Liter. 17 Patienten (74%) haben ein normwertiges Körperwasser in Liter und 6 Patienten (26%) ein erhöhtes Körperwasser in Liter (Abb. 3.4.10).

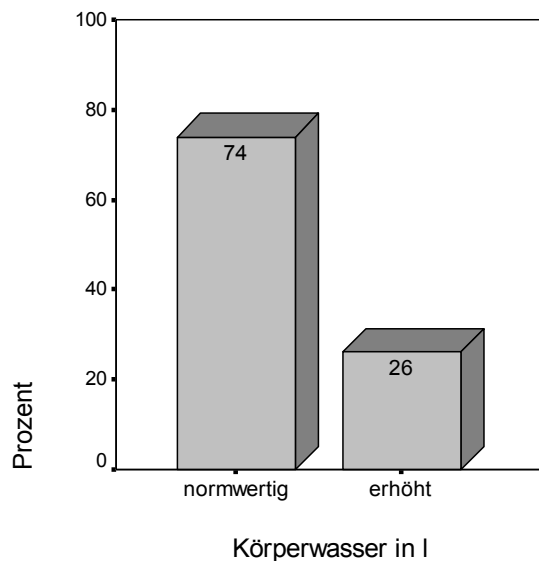
**Tab. 3.4.3: Körperwasser in Liter (l).**

Körperwasser in l	
Mittelwert	45,62
Median	46,50
Standardabweichung	9,528
Minimum	30,90
Maximum	62,60
Anzahl	23

**Abb. 3.4.9: Körperwasser in l.**



**Abb. 3.4.10: Häufigkeitsverteilung erniedrigter, normwertiger und erhöhter Werte des Körperwassers in l.**



## 4 Diskussion

### 4.1 Hypophysenbeteiligung

#### 4.1.1 MEN1 und Erkrankung der Hypophyse

Die Erkrankung der Hypophyse im Rahmen der MEN1 wurde lange als gutartig betrachtet und zog unter den drei Hauptmanifestationsarten der MEN1 (Nebenschilddrüse, endokrine Tumore des Pankreas/Duodenum und Adenohypophyse) bislang am wenigsten Aufmerksamkeit auf sich [Teh et al. 2003]. Die Prävalenz von Hypophysenadenomen im Rahmen der MEN1-Erkrankung wird sehr unterschiedlich mit Werten zwischen 15% - 65% angegeben [Vergès et al. 2002]; [Marx et al. 1998]; [Brandi et al. 2001]. Vergès et al. untersuchten in einer belgisch-französischen Multicenter Studie 324 MEN1-Patienten. Die erhobenen Daten, bezogen auf die Hypophyse, wurden mit den Daten von 110 Patienten mit Hypophysenadenomen ohne das Vorliegen einer MEN1-Erkrankung verglichen. In der Studie wurde bei 136 der 324 (42%) untersuchten MEN1-Patienten eine Hypophysenbeteiligung diagnostiziert. Die Diagnose einer Hypophysenbeteiligung wurde gestellt, wenn radiologisch ein adenomtypischer Befund der Hypophyse vorlag. Die Diagnose eines hormonaktiven Adenoms wurde bei erhöhten Hormon-Konzentrationen im Serum gestellt, oder bei erfolgter Operation nach histologischer bzw. immunhistochemischer Untersuchung [Vergès et al. 2002]. O'Brian et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie alle MEN1-Patienten, die im Zeitraum zwischen 1970 und 1991 in der Mayo Klinik, Rochester betreut wurden. Hier zeigte sich bei 43% eine Hypophysenbeteiligung. Auch in der Studie von O'Brian et al. wurde die Diagnose einer Hypophysenbeteiligung bei erhöhten Hormon-Konzentrationen (Prolaktin, ACTH, GH) gestellt, oder wenn radiologisch ein adenomtypischer Befund der Hypophyse vorlag [O'Brian et al. 1996]. Vierimaa et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie 82 MEN1-Patienten, die im Zeitraum von 1982 bis 2001 in der Universitätsklinik Oulu, Finnland betreut wurden. Hier zeigte sich, unter Anwendung der gleichen Diagnosekriterien wie bei Vergès et al. 2002 und O'Brian et al. 1996, eine Hypophysenbeteiligung von 29% [Vierimaa et al. 2007]. Trump et al. untersuchten in einer Studie 220 MEN1-Patienten und fanden in 30% eine Hypophysenbeteiligung [Trump et al. 1996]. Öberg et al. fanden in einer Studie bei 42% von 108 untersuchten MEN1-Patienten eine Hypophysenbeteiligung [Öberg et al. 1989]. Burgess et al. untersuchten in einer Studie 165 MEN1-Patienten aus

Tasmanien, Australien. Bei 30 Patienten (18%) zeigte sich eine Hypophysenbeteiligung [Burgess et al. 1996]. Auch Trump et al. 1996, Öberg et al. 1989 und Burgess et al. 1996 stellten die Diagnose einer Hypophysenbeteiligung im Rahmen der MEN1-Erkrankung bei erhöhten Hormon-Konzentrationen, wenn radiologisch ein adenomtypischer Befund der Hypophyse vorlag oder bei histologischer Sicherung nach erfolgter Operation.

Verglichen mit sporadisch auftretenden Hypophysentumoren sind die Tumore im Rahmen der MEN1-Erkrankung häufiger hormonaktiv [Scheithauer et al. 1987] und sezernieren häufiger mehrere unterschiedliche Hormone (plurihormonale Adenome) [Trouillas et al. 2008].

Nach O'Brian et al. stellen Prolaktinome mit 44% die häufigste Manifestation einer Hypophysenbeteiligung im Rahmen der MEN1 dar, gefolgt von Wachstumshormon produzierenden Tumoren und hormoninaktiven Tumoren [O'Brian et al. 1996]. Auch bei Vergès et al. machten Prolaktinome mit 62,5% den Hauptanteil der Hypophysentumore bei MEN1-Patienten aus, 15% waren nicht hormonaktiv, 9% produzierten Wachstumshormon und 4% sezernierten ACTH. In 10 % handelte es sich um Tumore, die mehr als ein Hormon sezernieren (am häufigsten Prolaktin und Wachstumshormon) [Vergès et al. 2002]. Burgess et al. 1996 fanden 76% Prolaktinome und 24% hormoninaktive Hypophysentumore. Ähnliche Daten fanden Vierimaa et al. 2007 (71% Prolaktinome, 25% hormoninaktive Adenome).

Als Therapie der Hypophysenadenome stehen grundsätzlich die operative Entfernung, eine medikamentöse Therapie oder die Bestrahlung des Tumors zur Verfügung. Bei den Prolaktinomen wird häufig an erster Stelle eine Therapie mit einem Dopaminagonisten eingeleitet. Bromocriptin führt in den meisten Fällen zu einer Suppression der Prolaktinausschüttung, zu einem Schrumpfen des Tumors und zur Wiederherstellung der Fertilität [Colao et al. 2000]. Von sporadisch auftretenden Prolaktinomen sind 10-15% gegenüber der Therapie mit Bromocriptin resistent [Becker et al. 2003]. Der lang wirksame selektive Dopamin-2-Rezeptor-Agonist Cabergolin führt in mehr als 70% der resistenten Fälle zu einer Normalisierung der Prolaktin-Konzentration [Verhelst et al. 1999]. Die komplette operative Entfernung des Adenoms kann insbesondere bei Mikroadenomen zu einer Heilung führen. In Krankenhäusern mit hoher Expertise kann

bei Mikroprolaktinomen eine Heilungsrate von 80-90% erreicht werden. Bei invasiven Adenomen (Grad III und IV) liegt die chirurgische Heilungsrate mit 10-30% deutlich niedriger [Becker et al. 2003]. Aus diesem Grund wird häufig eine medikamentöse Therapie bevorzugt. Verhelst et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie die Wirksamkeit von Cabergolin bei 455 Patienten mit Prolaktinomen. 77% der 181 untersuchten Makroadenome hatten unter Cabergolin normale Prolaktinkonzentrationen und in 67% konnte ein Schrumpfen des Adenoms dokumentiert werden. Bezogen auf die Mikroadenome lag die Erfolgsrate der Cabergolintherapie sogar bei 93% [Verhelst et al. 1999].

Wenn die Expansion des Tumors weder durch eine medikamentöse Therapie noch durch eine Operation aufgehalten werden kann, stellt die Bestrahlung eine weitere Therapieoption dar [Becker et al. 2003].

Die oben beschriebenen Daten beziehen sich auf die Therapie sporadisch auftretender Prolaktinome. Vergès et al. berichten bei den hormonaktiven Tumoren der MEN1-Patienten von einem deutlich schlechteren Ansprechen auf die Therapie, im Sinne einer Normalisierung der Hormon-Konzentrationen, als bei den sporadisch auftretenden hormonaktiven Tumoren (42% vs. 90%) [Vergès et al. 2002]. Die Ergebnisse von O'Brian et al. widersprechen diesen Zahlen. Hier zeigte sich kein Unterschied bezüglich des Therapieerfolges zwischen MEN1 und sporadischen Hypophysenadenomen. Als Therapieerfolg wurde bei O'Brian et al. eine Normalisierung der Hormon-Konzentrationen innerhalb von 6 Monaten angesehen [O'Brian et al. 1996]. Allerdings beziehen sich die Daten der Studie von O'Brian et al. 1996 auf die chirurgische Therapie, und in der Studie von Vergès et al. 2002 handelte es sich in den meisten Fällen um eine medikamentöse Therapie. Des Weiteren ist der Therapieerfolg von der Größe des Adenoms abhängig. Bei Vergès et al. 2002 handelte es sich in 85% der Adenome um Makroadenome, bei O'Brian et al. 1996 in nur 37% der Fälle.

In einigen Studien zeigte sich, dass Hypophysentumore im Rahmen der MEN1-Erkrankung im Vergleich zu sporadisch auftretenden Tumoren der Hypophyse als aggressiver einzuschätzen sind. Troillas et al. vergleichen in einer Studie 77 Hypophysentumore von MEN1-Patienten mit 2509 sporadischen Hypophysentumoren. Zusätzlich wurde aus diesen 2509 sporadischen Hypophysentumoren nach dem

matched-pair-Verfahren eine Kontrollgruppe von 296 sporadisch aufgetretenen Tumoren gebildet. Hierbei wurden jedem Hypophysentumor eines MEN1-Patienten 4 sporadisch aufgetretene Hypophysentumore mit gleichem hormonellen Immunoprofil zugeordnet, um einen besseren Vergleich der Subtypen der Hypophysenadenome zu erzielen. Es zeigte sich, dass verglichen mit sporadisch auftretenden Tumoren, im Rahmen der MEN1-Erkrankung häufiger Makroadenome der Hypophyse vorkommen. Die histopathologischen Untersuchungen zeigten einen höheren Anteil an invasiven Tumoren unter den MEN1-Patienten (31,3% vs. 14% bei den sporadischen Tumoren) [Troillas et al. 2008]. Auch Burgess et al. schließen aus ihren erhobenen Daten auf ein aggressiveres Verhalten bei Hypophysentumoren im Rahmen der MEN1 als bei sporadisch auftretenden Hypophysentumoren. Allerdings vergleichen sie ihre Ergebnisse nicht mit einer Kontrollgruppe, sondern mit Daten der damals aktuellen Literatur bezüglich des Verhaltens sporadisch auftretender Hypophysentumore [Burgess et al. 1996]. Anders Vergès et al. 2002: Wie oben bereits erwähnt, werden hier Hypophysentumore von 136 MEN1-Patienten mit einer Kontrollgruppe von 110 sporadisch aufgetretenen Hypophysentumoren verglichen. Auch hier zeigte sich ein deutlich häufigeres Vorkommen von Makroadenomen bei den MEN1-Patienten (85% vs. 42% bei den sporadischen Tumoren). Scheithauer et al. untersuchten in einer Studie 1.500 Hypophysenadenome, die in der Majo Klinik operativ entfernt wurden. Hierunter fanden sich 41 (2,7%) Tumore, die sich im Rahmen einer MEN1-Erkrankung manifestiert hatten. Auch hier zeigte sich bei den MEN1-Tumoren ein hoher Anteil an Makroadenomen (73%). Jedoch unterschied sich in dieser Studie die Größe der MEN1-Adenome nicht von der Größe der sporadisch aufgetretenen Adenome [Scheithauer et al. 1987]. O'Brian et al. berichten von nur 37% Makroadenomen, ohne dass eine Kontrollgruppe von sporadischen Hypophysenadenomen zum Vergleich herangezogen wurde [O'Brian et al. 1996].

Zusammenfassend wurde die Bedeutung der hypophysären Beteiligung im Rahmen der MEN1 lange unterschätzt. Es gibt Hinweise für ein aggressiveres Verhalten und ein schlechteres Ansprechen, vor allem auf die medikamentöse Therapie, verglichen mit sporadisch auftretenden Hypophysenadenomen. Es existiert ein erheblicher Bedarf an Erkenntnisgewinn zu Häufigkeit, klinischer Relevanz und Konsequenz der Hypophysenmanifestation. Je eher die Diagnose gestellt wird, das heißt je kleiner das Hypophysenadenom, desto einfacher erweist sich die Behandlung. Es ist nicht klar, ob



die betroffenen Patienten derzeit diagnostisch und therapeutisch unter- bzw. übertversorgt sind. In der vorliegenden Studie wurde die Beteiligung der Hypophyse der Marburger MEN1-Patienten untersucht. Hierzu wurden die basalen Hormonparameter der hypophysären Achsen und das basale Prolaktin bestimmt und ein MRT der Hypophyse durchgeführt. Bei 13 Patienten wurde zusätzlich ein Hypophysenstimulationstest durchgeführt.

#### **4.1.2 Hypophysenbeteiligung der untersuchten MEN1-Patienten**

Insgesamt liegt bei 9 (39%) der 23 untersuchten Patienten sicher eine Hypophysenbeteiligung im Sinne eines radiologisch gesicherten Hypophysentumors oder eines histologisch gesicherten Hypophysentumors nach operativer Entfernung im Rahmen der MEN1 Erkrankung vor.

Damit entspricht die Hypophysenbeteiligung in dieser Studie ungefähr den erhobenen Daten von Vergès et al. 2002 (42%), O'Brian et al. 1996 (43%) und Öberg et al. 1989 (42%) und liegt höher als in den erhobenen Daten von Burgess et al. 1996 (18%), Trump et al. 1996 (29,5%), und Vierimaa et al. 2007 (29%).

Bei den diagnostizierten Hypophysenbeteiligungen handelt es sich um 4 weibliche und 5 männliche Patienten. Da mehr männliche als weibliche MEN1-Patienten an dieser Studie teilgenommen haben, entspricht dies einer Hypophysenbeteiligung von 40% aller untersuchten Frauen und 38% aller untersuchen Männer. Vergès et al. fanden einen deutlicheren Unterschied zwischen der Hypophysenbeteiligung bei Frauen und Männern (50% vs. 30%) [Vergès et al. 2002].

Bei 6 der 9 Patienten (67%) mit einer Hypophysenbeteiligung stellte diese die Erstmanifestation der MEN1-Erkrankung dar. Bei einem Patienten (11%) kam es zur simultanen Manifestation eines Hypophysenadenoms, eines pHPT und eines multifokalen endokrinen Karzinoms des Pankreas. Bei zwei Patienten (22%) manifestierte sich die MEN1-Erkrankung durch einen pHPT, erst später kam es zur Beteiligung der Hypophyse.

Bezogen auf die Gesamtzahl der 23 untersuchten Patienten stellt die Hypophysenbeteiligung in 23% der Fälle die Erstmanifestation der MEN1-Erkrankung

dar. Damit liegt der Anteil etwas höher als in den von Vergès et al. 2002 erhobenen Daten (17%) und entspricht den Daten von O'Brian et al. 1996 (23%).

Das Alter bei Manifestation der Hypophysenbeteiligung lag bei der vorliegenden Studie zwischen 17 und 47 Jahren. Das mittlere Alter lag bei 33 Jahren  $\pm$  11,252. Auch bei Vergès et al. 2002 und O'Brian et al. 1996 lag das mittlere Alter bei Manifestation der Hypophysenbeteiligung in der vierten Lebensdekade (Vergès: 38 Jahre  $\pm$  15,3); (O'Brian: 36,9 Jahre).

In 89% der Fälle (8 Patienten) handelt es sich um ein Prolaktinom. In einem Fall (11%) handelt es sich um ein TSH-produzierendes Hypophysenkarzinom mit Abtropfmetastasen im Spinalkanal. Auch Vergès et al. zeigten, dass das Prolaktinom die häufigste Form einer Hypophysenbeteiligung im Rahmen der MEN1-Erkrankung darstellt (63%) [Vergès et al. 2002]. Dass außer den Prolaktinomen und dem Thyreotropinom andere Adenomformen in der vorliegenden Studie nicht vorkamen, und somit der prozentuale Anteil an Prolaktinomen höher ausfällt als in der oben erwähnten Studie von Vergès et al. 2002, liegt am ehesten an der kleinen Patientenzahl der Studie (n=23 vs. n=324 bzw. 9 Hypophysenadenome vs. 165 Hypophysenadenome). Auch bei Burgess et al. 1996 (73%) und Vierimaa et al. 2007 (71%) lag der Anteil an Prolaktinomen höher als bei Vergès et al. 2002, da auch hier nur eine kleinere Anzahl an Hypophysenadenomen untersucht worden sind [n=30 (Burgess) bzw. n=24 (Vierimaa) vs. n=165 (Vergès)].

Bei den Prolaktinomen handelt es sich in der vorliegenden Studie um 4 Mikroadenome und 4 Makroadenome. In dieser Studie, wie in allen anderen hier zitierten Studien zur Hypophysenbeteiligung erfolgte die Einteilung in Mikro- und Makroadenome in Anlehnung an die Hardys Klassifikation. Bei Adenomen bis maximal 10 mm Durchmesser wird von einem Mikroadenom gesprochen, Adenome größer 10 mm entsprechen einem Makroadenom. Die Mikroadenome werden in allen 4 Fällen medikamentös mit einem Dopaminagonisten therapiert. Ein Makroprolaktinom wird ebenfalls medikamentös behandelt. In allen 5 Fällen lag der Prolaktinwert zum Zeitpunkt der Untersuchung unter dieser Therapie im Normbereich.

Die übrigen 3 Makroadenome wurden mittels transsphenoidaler Resektion operativ entfernt. Der Abstand zwischen der Operation und dem jetzigen Untersuchungszeitraum beträgt 5, 12 und 21 Jahre. Bei allen 3 Patienten liegt zum Untersuchungszeitpunkt im MRT kein Hinweis für ein Rezidiv vor. Bei einer Patientin liegt ein leicht erhöhter Prolaktinwert vor, welcher noch als unspezifisch einzustufen ist.

Bei einem Patient handelt es sich um ein TSH-produzierendes Hypophysenkarzinom. Dieses wurde 17 Jahren vor dem jetzigen Untersuchungszeitpunkt operativ entfernt und postoperativ hochvolt-bestrahlt. Nach zehn Jahren war eine erneute Operation notwendig. Im jetzigen MRT der Hypophyse zeigt sich kein Anhalt für ein Rezidiv im Bereich der Sella turcica. Jedoch liegen histologisch gesicherte Abtropfmetastasen im Spinalkanal vor.

TSH-produzierende Tumore machen nur 2% aller Hypophysenadenome aus [Brucker-Davis et al. 1999]. Auch Karzinome der Hypophyse sind selten. Becker et al. berichten von 120 Hypophysenkarzinomen, die in der Literatur beschrieben wurden. Keiner dieser Fälle trat im Rahmen einer MEN1-Erkrankung auf [Becker et al. 2003]. Auch in der großen Multicenter-Studie von Vergès et al. 2002 zeigte sich kein Hypophysenkarzinom unter den 165 Hypophysentumoren. Abgesehen von dem an dieser Studie teilnehmenden Patienten wurden in der Literatur bisher nur 3 TSH-produzierende Karzinome der Hypophyse beschrieben [Brown et al. 2006]; [O'Brian et al. 1995]; [Mixon et al. 1993]. Bei keinem dieser 3 Patienten lag eine MEN1-Erkrankung vor. Malignität ist somit nicht charakteristisch für die Hypophysentumore im Rahmen der MEN1-Erkrankung.

Es handelt sich im Rahmen der vorliegenden Studie in 100% der Fälle um einen hormonsezernierenden Tumor der Hypophyse. In 11% der Fälle handelt es sich um ein invasives Karzinom, in 44% um ein Makroadenom und in 44% um ein Mikroadenom. Damit liegt der Anteil an Mikroadenomen höher als bei Vergès et al. 2002 (14%). In 89% ließ sich durch eine operative oder medikamentöse Therapie eine Normalisierung der Hypersekretion der Hypophyse erreichen. Bei Vergès et al. 2002 gelang dies nur in 42% der Fälle. Der Beobachtungszeitraum nach Therapiebeginn bzw. Operation liegt in der vorliegenden Studie im Mittel bei 10,5 Jahren +/- 6,44. Bei Vergès et al. 2002 lag er bei 11,4 Jahren. Dies allein erklärt nicht den Unterschied in der Erfolgsrate der Therapie

zwischen den in dieser Studie erhobenen Daten und denen von Vergès et al. 2002. Vielmehr mag der höhere Anteil an Mikroadenomen in der vorliegenden Studie den höheren Anteil an Therapieerfolgen erklären.

Bei den Patienten der vorliegenden Studie kam es in 3 Fällen durch die operative Therapie zu einer Hypophyseninsuffizienz (2 komplette HVL-Insuffizienzen, in einem Fall ist nur die somatotrope Achse betroffen). Dies entspricht 33% und liegt damit deutlich höher als bei Vergès et al. 2002 (7%). Daraus lässt sich auf ein aggressiveres operatives Vorgehen schließen. Dies würde ebenfalls erklären, warum in der vorliegenden Studie der Anteil an Patienten, bei denen nach Therapie eine Normalisierung der Hypersekretion erreicht wurde, höher liegt als bei Vergès et al. 2002.

Zusammenfassend zeigen die erhobenen Daten dieser Studie, dass die Hypophysenbeteiligung eine häufige Manifestation im Rahmen der MEN1-Erkrankung darstellt. Wie in der Literatur beschrieben, stellt auch in dieser Studie das Prolaktinom die typische Adenomform im Rahmen der MEN1 dar. Anders als in den von Vergès et al. 2002 erhobenen Daten zeigen die Hypophysenadenome in dieser Studie ein gutes Ansprechen auf die medikamentöse oder operative Therapie. Auch das überwiegende Vorkommen von Makroadenomen im Rahmen der MEN1-Erkrankung, wie es von Vergès et al. 2002, Trouillas et al. 2008 und Scheitauer et al. 1987 beschrieben wurde, konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. Dennoch scheint ein regelmäßiges Screening bezogen auf eine Hypophysenbeteiligung im Rahmen der MEN1-Erkrankung in Anbetracht der selbst in dieser kleinen Gruppe von Patienten hohen Prävalenz wichtig zu sein. Ein frühes Erkennen der Hypophysenerkrankung und ein frühes Einleiten der optimalen Therapie können für den Therapieerfolg entscheidend sein. Brandi et al. publizierten eine Diagnose-Empfehlung für die MEN1-Erkrankung, die ein regelmäßiges Monitoring der basalen Prolaktin- und IGF1-Werte sowie MRT-Kontrollen der Hypophyse empfehlen [Brandi et al. 2001]. Des Weiteren scheint bei pathologischen basalen Hormonparametern ein Hypophysenstimulationstest zur näheren Bestimmung der Erkrankung und zur Dokumentation einer eventuellen Auswirkung auf die übrigen hypophysären Achsen sinnvoll. Auch dies steht im Einklang mit den Diagnoseempfehlungen von Brandi et al. 2001. Ob die Durchführung eines Stimulationstestes der Hypophyse auch unabhängig von den basalen

Hormonparametern und dem MRT-Befund sinnvoll wäre, um eine hypophysäre Erkrankung ohne bildmorphologisches Korrelat oder Veränderung in den basalen Laborparametern aufzudecken, ist anhand der kleinen Untersuchungsanzahl ( $n = 13$ ) dieser Studie schwer zu entscheiden.

## 4.2 Veränderung der Knochendichte

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass es bei einem primären Hyperparathyreoidismus zu einer Verminderung der Knochendichte [Silverberg et al. 1995]; [Vestergaard et al. 2000]; [Christiansen et al. 1999]; [Minisola et al. 1993]; [Bilezikian et al. 1991] und dadurch zu einem gesteigerten Frakturrisiko kommt [Khosla et al. 2002].

Der primäre Hyperparathyreoidismus ist die häufigste Manifestation der MEN1-Erkrankung und tritt bis zum 30. Lebensjahr bei mehr als 90% der MEN1-Patienten auf [Burgess et al. 1999]. Dennoch wurde der Auswirkung der MEN1-Erkrankung auf die Veränderung der Knochendichte und das Frakturrisiko bisher wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Burgess et al. waren mit ihrer Studie die Ersten, die sich explizit dem Osteoporoserisiko im Rahmen der MEN1-Erkrankung widmeten. Bei 29 weiblichen Patientinnen mit einem pHPT im Rahmen einer MEN1-Erkrankung wurde die Knochendichte sowohl an der lumbalen Wirbelsäule als auch am Schenkelhals gemessen. Vor allem der Schenkelhals war von der Verminderung der Knochendichte betroffen (Z-Score  $-1,31 \pm 0,17$  SD), aber auch die lumbale Wirbelsäule war dichtevermindert (Z-Score  $-0,86 \pm 0,2$  SD) [Burgess et al. 1999].

Seither wurde nur eine weitere Studie publiziert, in der systematisch die Knochendichte bei MEN1-Patienten untersucht wurde. Hierbei handelt es sich um eine Studie von Lourenço et al., in der Genetik, klinische Manifestation und insbesondere die Knochendichte von 50 MEN1-Patienten einer großen MEN1-Familie aus Brasilien untersucht wurde. Bei 20 Patienten der Studie wurde mittels DXA in 3 unterschiedlichen Regionen des Skeletts die Knochendichte gemessen: am distalen Radius, am Schenkelhals und an der lumbalen Wirbelsäule. In allen 20 Fällen handelte es sich um MEN1-Patienten mit unkontrolliertem primären Hyperparathyreoidismus, das heißt, zum Untersuchungszeitpunkt lag eine erhöhte Konzentration an Parathormon und Calcium vor. Bezogen auf die WHO-Kriterien der Osteoporose zeigte nur ein Patient (5%) für alle 3 Regionen normale Werte in der Knochendichtemessung (T-Score  $> -1$ ). Bei 15 Patienten (75%) wurde in mindestens einer Region eine Osteoporose diagnostiziert (T-Score Werte  $< -2,5$ ). Bei 4 Patienten (20%) wurde in mindestens einer Region eine Osteopenie diagnostiziert (T-Score  $< -1$ ). Vor allem der distale Radius war von der Minderung der Knochendichte betroffen (55% vs. 40% LWS vs. 20%

Schenkelhals). In 20% war nur der distale Radius von der verminderten Knochendichte betroffen, in keinem Fall war eine der beiden anderen Regionen als Einzige betroffen [Lourenço et al. 2008].

Neben dem primären Hyperparathyreoidismus kann es im Rahmen der MEN1-Erkrankung zu weiteren Manifestationen kommen, die Einfluss auf die Knochendichte nehmen. So kann ein Hypercortisolismus, ausgelöst durch ein Cortisol-produzierendes Nebennierenadenom oder durch ein ACTH-produzierendes Hypophysenadenom, zu einer Verminderung der Knochendichte führen.

Des Weiteren kann es durch das verdrängende Wachstum eines Hypophysenadenoms oder nach einer operativen Entfernung eines Hypophysenadenoms zu einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz kommen. Vor allem durch den Hypogonadismus führt die Hypophysenvorderlappeninsuffizienz sowohl bei der Frau als auch beim Mann zu einem Mangel an Knochenmasse und einem erhöhten Risiko für osteoporotische Frakturen [Kann et al. 2000]. Aber auch ein Mangel an Wachstumshormon im Sinne einer somatotropen Insuffizienz geht mit einer verminderten Knochendichte einher [Arwert et al. 2005].

In dieser Studie wurde die Knochendichte bei allen an der Studie teilnehmenden MEN1-Patienten untersucht. Im Folgenden soll auf die Beeinflussung der Knochendichte durch den primären Hyperparathyreoidismus, durch einen Hypercortisolismus und durch eine gonadotrope oder somatotrope Insuffizienz eingegangen werden.

#### **4.2.1 Primärer Hyperparathyreoidismus**

Eine dauerhaft erhöhte Parathormon-Konzentration im Rahmen eines primären Hyperparathyreoidismus führt durch osteoklastische Knochenresorption zu einem erhöhten Knochenumsatz. Viele Studien haben gezeigt, dass es im Rahmen eines primären Hyperparathyreoidismus zu einer Abnahme der Knochendichte kommt [Silverberg et al. 1995]; [Christiansen et al. 1999]; [Minisola et al. 1993]; [Bilezikian et al. 1991]. Aufgrund der reduzierten Knochendichte liegt bei einem primären Hyperparathyreoidismus ein 1,5fach erhöhtes Frakturrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung vor [Khosla et al. 2002]; [Vestergaard et al. 2000].

Nach erfolgter Parathyreoidektomie kommt es zu einer Zunahme der verlorenen Knochendichte. [Nordenström et al. 2004]; [Almqvist et al. 2004]; [Silverberg et al. 1995]; [Christiansen et al. 1999]. Nordenström et al. untersuchten in einer Studie präoperativ und ein Jahr nach Parathyreoidektomie die Knochendichte bei 126 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus. Bereits 1 Jahr nach erfolgter Parathyreoidektomie zeigten 40-50% der Patienten eine signifikante Zunahme der Knochendichte [Nordenström et al. 2004].

Almqvist et al. untersuchten in einer prospektiven randomisierten Studie 50 Patienten mit einem als mild eingestuftem pHPT. 25 Patienten wurden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mittels Parathyreoidektomie therapiert. Bei den übrigen 25 Patienten erfolgte erst nach einem Intervall von einem Jahr die operative Versorgung. Es zeigte sich, dass die frühe operative Versorgung auch bei als mild eingestuftem Hyperparathyreoidismus im Vergleich zur späteren Operation zu einer Zunahme der Knochendichte des Hüftknochens führt. Almqvist spricht sich aufgrund seiner erhobenen Ergebnisse für eine frühe chirurgische Therapie des primären Hyperparathyreoidismus unabhängig vom Ausprägungsgrad der Hyperkalzämie aus [Almqvist et al. 2004].

Vestergaard et al. untersuchte in einer Kohortenstudie das Frakturrisiko bei Patienten mit pHPT vor und nach Parathyreoidektomie. Sie untersuchten die Anzahl an aufgetretenen Frakturen bei Patienten mit pHPT im Vergleich zu einer Kontrollgruppe jeweils vor und nach der Operation. Es zeigte sich, dass das Frakturrisiko bei Patienten mit pHPT vor der Operation gegenüber der Kontrollgruppe erhöht ist. Innerhalb eines



Jahres nach Parathyreoidektomie fiel das Frakturrisiko auf das der Kontrollgruppe ab [Vestergaard et al. 2000].

Auch Van der Walde et al. untersuchten in einer retrospektiven Kohortenstudie das Frakturrisiko bei 1569 Patienten mit pHPT. Bei 452 Patienten wurde eine Parathyreoidektomie vorgenommen, 1117 Patienten wurden nicht operiert. Nach operativer Therapie lag die 10-Jahres-Fraktur-freie-Überlebensrate bei 73%. Bei den nicht operierten Patienten lag diese nur bei 59%. Der positive Effekt der Parathyreoidektomie auf das Frakturrisiko zeigte sich für alle Patientengruppen, unabhängig von Alter, Calcium- oder Parathormon-Konzentration [Van der Walde et al. 2006].

#### **4.2.1.1 Operationsverfahren, Rezidivrate und Hypoparathyreoidismus**

Die Parathyreoidektomie ist die einzige kausale Therapie des primären Hyperparathyreoidismus. Das geeignetste Therapieregime für den pHPT im Rahmen der MEN1-Erkrankung wird kontrovers diskutiert. Es fehlen prospektive randomisierte Studien, um klare Empfehlungen bezüglich Indikation und geeignetem Zeitpunkt einer operativen Therapie des pHPT im Rahmen der MEN1-Erkrankung aufstellen zu können.

Auch bezüglich des optimalen operativen Therapieverfahrens des pHPT im Rahmen der MEN1-Erkrankung besteht Uneinigkeit. Ziel einer optimalen chirurgischen Versorgung ist zum einen die langfristige Beseitigung der Hyperkalzämie mit einem möglichst minimalen Risiko eines Rezidivs und damit einer erneuten OP-Indikation. Zum anderen soll eine permanente Hypokalzämie verhindert werden [Langer et al. 2004]. Hierbei müssen die bereits in der Einleitung beschriebenen Besonderheiten des pHPT im Rahmen der MEN1 im Vergleich zum sporadischen pHPT beachtet werden (hohe Rezidivrate, Hyperplasie meist aller NSD anstatt eines solitären Adenoms, metachroner Befall der NSD, häufigere Ektopie, häufigeres Vorliegen überzähliger NSD).

Eine selektive Drüsenextirpation (1-3 Drüsen) kommt aufgrund der hohen Rezidivrate bei der MEN1-Erkrankung nicht infrage [Hellman et al. 1998].

Es werden heute zur operativen Versorgung des Hyperparathyreoidismus im Rahmen der MEN1-Erkrankung zwei verschiedene Operationsverfahren empfohlen. Zum einen die subtotale Parathyreoidektomie (stPTX), das heißt eine 3<sup>1</sup>/<sub>2</sub>-Drüsenresektion mit oder ohne Thymektomie und zum anderen die totale Parathyreoidektomie (tPTX) mit zervikaler Thymektomie. Bei Letzterer werden alle Nebenschilddrüsen entfernt und eine bilaterale zervikale Thymektomie durchgeführt. Dann werden ca. 20 Stückchen Nebenschilddrüsen Gewebes in den nicht dominanten Unterarm transplantiert [Langer et al. 2004]. Hierdurch wird im Falle eines Rezidivs keine erneute Halsoperation notwendig. Die Entfernung eines oder mehrerer Fragmente aus dem Unterarm kann in Lokalanästhesie durchgeführt werden.

Auch wenn randomisierte Studien zum Vergleich beider Verfahren fehlen, scheint die tPTX im Vergleich zur stPTX mit einem höheren Risiko einer permanenten Hypokalzämie im Rahmen eines Hypoparathyreoidismus einherzugehen. Bei der stPTX besteht jedoch ein höheres Risiko einer erneuten Hyperkalzämie im Rahmen eines Rezidives oder einer Persistenz des Hyperparathyreoidismus [Hellman et al. 1998]. Hellman et al. untersuchten in einer Studie 42 MEN1-Patienten mit pHPT. Bei 31 Patienten wurde eine stPTX und bei 23 Patienten eine tPTX durchgeführt (bei 12 Patienten als primäres OP-Verfahren, bei 11 Patienten nach bereits erfolgter stPTX). Nach stPTX kam es in 61% zu einem Rezidiv oder einem persistierenden pHPT, nach tPTX nur bei 22%. Eine substitutionspflichtige Hypokalzämie trat nach stPTX nur in 12% der Fälle auf, nach tPTX in 30% [Hellman et al. 1998].

Einige Autoren empfehlen die tPTX nur als Verfahren der Wahl bei notwendiger Re-Operation aufgrund eines Rezidives oder eines persistierenden pHPT. Sie sehen das Risiko eines Hypoparathyreoidismus nach tPTX als zu groß an und empfehlen aus diesem Grund die stPTX als primäres Operationsverfahren [Arnalsteen et al. 2002]; [Hubbard et al. 2006].

Für eine fundierte Entscheidung, welches das geeignetere Operationsverfahren ist, wäre eine Untersuchung durch eine prospektive randomisierte Multicenter-Studie nötig. Diese liegt bisher nicht vor.

In der vorliegenden Studie wurden bei zehn Patienten (46%) bei der primären Operation weniger als 3½ Drüsen entfernt. Von diesen entwickelten sieben Patienten (70%) ein Rezidiv des pHPT nach erfolgter Operation. Diese Zahl unterstützt die Aussage von Hellman et al., dass eine Entfernung von weniger als 3½ Drüsen im Rahmen der MEN1-Erkrankung aufgrund des hohen Rezidivrisikos nicht sinnvoll ist. Hellman et al. berichten sogar von einer Rezidivrate von 96%, wenn bei einem pHPT im Rahmen der MEN1 weniger als 3 Drüsen entfernt werden [Hellman et al. 1998].

Bei 14 Patienten (64%) wurde eine totale Parathyreoidektomie zur Therapie des pHPT im Rahmen der MEN1 durchgeführt. Bei 10 dieser Patienten erfolgte die tPTX als primäre Operation, bei 4 Patienten erfolgte sie als Reoperation, nachdem es zu einem Rezidiv des pHPT gekommen war. Bei 4 dieser Patienten (29%) entwickelte sich ein Hypoparathyreoidismus, bei einem Patienten (7%) kam es zu einem Rezidiv des Hyperparathyreoidismus. Der Zeitraum zwischen der tPTX und dem Untersuchungszeitpunkt lag zwischen 1 und 13 Jahren. Der mittlere Zeitraum lag bei 6 Jahren +/- 4.

Die Rate an Patienten, die in der vorliegenden Studie nach einer totalen Parathyreoidektomie einen Hypoparathyreoidismus entwickelten, stimmt mit 29% mit den oben bereits erwähnten Ergebnissen von Hellman et al. 1998 überein (30%). Die Rezidivrate nach tPTX lag in der Studie von Hellman et al. 1998 mit 22% jedoch deutlich höher als in dieser Studie (7%). Die mittlere Nachbeobachtungszeit entsprach bei Hellman et al. mit 6 Jahren der mittleren Nachbeobachtungszeit in der vorliegenden Studie. Eine längere Nachbeobachtung kommt damit als Erklärung der höheren Anzahl an Rezidiven in der Studie von Hellman et al. 1998 nicht infrage.

Nur ein Patient erhielt eine stPTX als primäre Therapie des pHPT. Dieser Patient zeigte zum jetzigen Untersuchungszeitpunkt (156 Monate nach der Operation) erstmals ein Rezidiv des pHPT mit erhöhten Calcium- und Parathormon-Konzentrationen im Serum.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Entfernung von weniger als 3½ Drüsen aufgrund des hohen Rezidivrisikos als Therapie des pHPT im Rahmen der MEN1 als nicht sinnvoll erscheint. Für die Patienten dieser Studie zeigte die totale Parathyreoidektomie mit 7% eine sehr niedrige Rezidivrate. Dennoch bestätigte sich

auch für die Patienten dieser Studie mit 29% das relativ hohe Risiko für die Entwicklung eines Hypoparathyreoidismus nach tPTX.

#### **4.2.1.2 Kontrollierter und unkontrollierter pHPT**

Die Patienten dieser Studie wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Bei 8 Patienten wurde der primäre Hyperparathyreoidismus als unkontrollierter und bei 14 Patienten als kontrollierter pHPT eingestuft (zur Einteilung siehe Seite 28). In der Gruppe mit unkontrolliertem pHPT lag der Anteil an Patienten, bei denen sich in der Messung der Gesamtdichte des Knochens ein erniedrigter Z-Score  $< -2$  SD zeigte, höher als in der Gruppe mit kontrolliertem pHPT (37,5% vs. 7,1%;  $p = 0,160$ ). Auch in der Studie von Burgess et al. zeigte sich ein erniedrigter Z-Score  $< -2$  SD häufiger in der Gruppe der Patienten mit unkontrolliertem pHPT als in der Gruppe mit kontrolliertem pHPT (40% vs. 0%). In der Studie von Burgess et al. lagen in der Gruppe der Patienten mit unkontrolliertem pHPT signifikant niedrigere Z-Score-Werte als bei den Patienten mit kontrolliertem pHPT vor ( $-1,63 \pm 0,19$  vs.  $-0,61 \pm 0,25$ ;  $p = 0,02$ ) [Burgess et al. 1999]. Auch in der vorliegenden Studie lag bei den Patienten mit unkontrolliertem pHPT ein niedrigerer Mittelwert des Z-Scores der Gesamtdichte des Knochens vor als bei den Patienten mit kontrolliertem pHPT ( $-1,55 \pm 1,3$  vs.  $-0,98 \pm 0,9$ ). Der gezeigte Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p = 0,232$ ).

Die Knochendichte wurde in der Studie von Burgess et al. 1999 mittels DXA gemessen und nicht wie in der vorliegenden Studie mittels pQCT. Die aufgeführten Prozentzahlen und Z-Score-Werte von Burgess et al. 1999 beziehen sich auf die Messung der Knochendichte am Schenkelhals und nicht wie in der vorliegenden Studie am distalen Radius. Silverberg et al. konnten zeigen, dass die Knochendichte nach Parathyreoidektomie am distalen Radius langsamer und weniger zunimmt als am Schenkelhals [Silverberg et al. 1995]. Der unterschiedliche Messort könnte somit den etwas geringer ausgeprägten Unterschied der Knochendichte zwischen der Patientengruppe mit unkontrollierten und kontrollierten pHPT in der vorliegenden Studie verglichen mit den Daten von Burgess et al. 1999 erklären.

In einer Studie von Lourenço et al. wurde bei 20 MEN1-Patienten mit unkontrolliertem pHPT die Knochendichte am distalen Radius, am Schenkelhals und an der lumbalen Wirbelsäule gemessen [Lourenço et al. 2008]. Bezogen auf den distalen Radius zeigte

sich bei 60% der Patienten eine erniedrigte Knochendichte mit einem Z-Score  $< -2$  SD. Patienten mit kontrolliertem pHPT als Vergleichsgruppe haben an der Studie von Lourenço et al. 2008 nicht teilgenommen. Des Weiteren wurde in der Studie von Lourenço et al. 2008 die Knochendichte mittels DXA gemessen und nicht wie in der vorliegenden Studie mittels pQCT. Das mittlere Alter der Patienten mit unkontrolliertem pHPT lag in der Studie von Lourenço höher als in der vorliegenden Studie (41,8  $\pm$  14,424 vs. 38,9  $\pm$  9,047).

Bei einem unkontrollierten pHPT im Rahmen der MEN1-Erkrankung besteht ein hohes Risiko für eine Abnahme der Knochendichte. Sowohl in der vorliegenden Studie als auch in den oben erwähnten Studien von Burgess et al. 1999 und Lourenço et al. 2008 liegt bei einem hohen Anteil der Patienten mit unkontrolliertem pHPT eine erniedrigte Knochendichte mit einem Z-Score  $< -2$  SD vor {37,5%; 40% (Burgess) und 65% (Lourenço)}. Die Tendenzen, die in der vorliegenden Studie gezeigt wurden, unterstützen die Aussage von Burgess et al., dass bei Patienten mit pHPT im Rahmen der MEN1 die Parathyreoidektomie die initiale Therapie der Wahl zur Erhaltung der Knochendichte darstellt [Burgess et al. 1999]. Es ist aber zu beachten, dass in der vorliegenden Studie keine Evidenz für eine Signifikanz der gezeigten Unterschiede vorlag.

#### **4.2.2 Hypercortisolismus**

Genaue Zahlen bezüglich der Häufigkeit eines Hypercortisolismus im Rahmen der MEN1-Erkrankung liegen nicht vor. Es wurden Fälle von adrenalem Cushing-Syndrom beschrieben. So untersuchten Langer et al. das Vorkommen von Nebennierentumoren bei MEN1-Patienten. Diese kamen bei 18 von 67 untersuchten Patienten vor (26,8%). Bei 3 Patienten (4,5% der untersuchten MEN1-Patienten bzw. 16,7% der Patienten mit Nebennierenbeteiligung) wurde ein adrenales Cushing-Syndrom diagnostiziert [Langer et al. 2002]. Skogseid et al. untersuchten 43 MEN1-Patienten von denen 17 (40%) eine Vergrößerung einer oder beider Nebennieren aufwiesen. Bei 3 Patienten (7% der untersuchten MEN1-Patienten bzw. 17,6% der Patienten mit Nebennierenbeteiligung) entwickelte sich ein Nebennierenkarzinom. Nur bei einem Patienten zeigte sich eine erhöhte Ausscheidung von Cortisol im 24h-Sammelurin. Bei diesem Patienten lag ein Nebennierenkarzinom vor [Skogseid et al. 1995].

Alzahrani et al. berichten in einer Fallstudie von einem 16-jährigem Mädchen, bei der ein Cushing-Syndrom, ausgelöst durch einen Cortisol-produzierenden Nebennierentumor, zur Erstdiagnose eines MEN1-Syndroms führte [Alzahrani et al. 2008]. Sundaram et al. berichten von einem MEN1-Patienten, bei dem ein Nebennierenkarzinom zum Hypercortisolismus führte. Außerdem wird vom Sohn des Patienten berichtet, bei dem ebenfalls das MEN1-Syndrom diagnostiziert wurde. Auch bei diesem zeigte sich ein Hypercortisolismus, allerdings im Rahmen eines CRH-produzierenden Inselzell-Tumors des Pankreas [Sundaram et al. 1992].

Takagi et al. berichten von einem 39-jährigem Mann, der im Rahmen seiner MEN1-Erkrankung unter einem Cushing-Syndrom, ausgelöst durch ein ACTH-produzierendes Karzinoid des Thymus, leidet [Takagi et al. 2006].

Auch ein M. Cushing durch einen ACTH-produzierenden Hypophysentumor kann Ursache eines Hypercortisolismus im Rahmen der MEN1-Erkrankung sein. Vergès et al. analysierten Daten von 324 MEN1-Patienten aus einer Multicenter Studie aus Frankreich und Belgien. Bei 136 (42%) der untersuchten Patienten lag ein Hypophysenadenom vor. 10 Adenome produzierten ACTH (6 ausschließlich, 4 produzierten Prolaktin und ACTH). Das heißt, bei 3,1% der 324 untersuchten MEN1-Patienten lag ein ACTH-produzierender Hypophysentumor vor [Vergès et al. 2002].

Im Rahmen eines Hypercortisolismus kommt es zur Verminderung der Knochendichte. 50% der Patienten mit Cushing Syndrom leiden an Osteoporose [Minetto et al. 2004]. Glucocorticoide (GC) beeinflussen den Knochenstoffwechsel und Calciumhaushalt auf verschiedenen Ebenen, auch wenn die exakten Mechanismen noch nicht vollends erklärt sind [Mancini et al. 2004].

Die Veränderung der Knochendichte und die Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel, ausgelöst durch einen Exzess an GC, unterscheiden sich von denen beim primären Hyperparathyreoidismus. So kommt es durch GC zur Suppression von Anzahl und Aktivität der Osteoblasten, nicht jedoch beim pHPT [Mancini et al. 2004]. Die durch einen Hypercortisolismus ausgelöste Osteopenie betrifft bevorzugt die Spongiosa. Zu Beginn ist vor allem die lumbale Wirbelsäule, die reich an Spongiosa ist, von dem Verlust an Knochendichte betroffen [Mancini et al. 2004]. Erst später und in

geringerem Ausmaß treten Veränderung der Knochendichte auch am peripheren Skelett auf, das reicher an kortikaler Knochenmatrix ist [Minetto et al. 2004]. Beim pHPT werden vor allem Veränderungen der Kortikalis beobachtet, wobei die trabekuläre Knochenmatrix zu Beginn erhalten bleibt. Bei der glucocorticoid-induzierten Osteopenie steht der verminderte Knochenaufbau im Vordergrund, beim pHPT der gesteigerte Knochenabbau durch Aktivierung der Osteoklasten [Canalis et al. 2004].

Im Rahmen der vorliegenden Studie zeigten zwei Patienten eine erhöhte Cortisol-Ausscheidung im 24h-Sammelurin. Es konnte im Vergleich zu den übrigen Patienten mit normwertigen Cortisol-Konzentrationen kein erhöhter Verlust an Knochendichte nachgewiesen werden, weder bezogen auf die trabekuläre Dichte noch auf die Gesamtdichte des Knochens (trabekuläre Dichte  $p = 1,0$ / Gesamtdichte  $p = 0,304$ ). Man muss jedoch bedenken, dass bei keinem der zwei Patienten ein M. Cushing oder ein adrenales Cushing Syndrom nachgewiesen wurde. Es lag lediglich zum Untersuchungszeitpunkt eine erhöhte Cortisol-Ausscheidung vor. Des Weiteren wurde die Knochendichte in der vorliegenden Studie ausschließlich am Unterarm gemessen. Wie oben beschrieben ist vor allem die Spongiosa von den Veränderungen der Knochendichte durch einen Exzess an GC betroffen. Die Knochendichte des peripheren Skeletts ist erst später und in geringerem Ausmaß vermindert [Minetto et al. 2004].

In der oben beschriebenen Studie von Lourenço et al. zur Knochendichte bei MEN1-Patienten, lag bei keinem Patienten ein Morbus Cushing vor. Auch von einem adrenalen Cushing wurde nicht berichtet [Lourenço et al. 2008]. Auch Burgess et al. haben in ihrer Studie zur Osteoporose bei MEN1 den Zusammenhang zwischen Hypercortisolismus und verminderter Knochendichte nicht untersucht [Burgess et al. 1999].

#### **4.2.3 Hypophysenvorderlappeninsuffizienz**

Im Rahmen der MEN1-Erkrankung kann es durch das verdrängende Wachstum eines Hypophysenadenoms oder nach operativer Entfernung eines Hypophysenadenoms zu einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz kommen.

Vor allem durch den Hypogonadismus führt die Hypophysenvorderlappeninsuffizienz sowohl bei der Frau als auch beim Mann zu einem Mangel an Knochenmasse und einem erhöhten Risiko für osteoporotische Frakturen [Kann et al. 2000]. Aber auch ein

Mangel an Wachstumshormon im Sinne einer somatotropen Insuffizienz geht mit einer verminderten Knochendichte einher. Holmes et al. untersuchten in einer Studie die Knochendichte von 26 Patienten mit einem im Erwachsenenalter erworbenen Wachstumshormonmangel (13 Frauen und 13 Männer). Es zeigten sich signifikant erniedrigte Z-Score Werte der Knochendichte der trabekulären Knochenmatrix, der lumbalen Wirbelsäule (gemessen mittels QCT), der Gesamtdichte der lumbalen Wirbelsäule (gemessen mittels DXA) und der kortikalen Knochenmasse des Unterarmes (gemessen mittels SPA) verglichen mit Referenzwerten der Allgemeinbevölkerung. In der Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Z-Scores zwischen den Patienten mit isoliertem GH-Mangel und den Patienten, bei denen zusätzlich eine gonadotrope Insuffizienz vorliegt [Holmes et al. 1994]. Auch Rosén et al. 1993, Johansson et al. 1992 und Beshyah et al. 1995 konnten in Studien eine verminderte Knochendichte bei erwachsenen Patienten mit Wachstumshormonmangel feststellen.

In der vorliegenden Studie lag bei 4 Patienten eine somatotrope Insuffizienz vor. Bei 2 dieser Patienten lag zusätzlich eine gonadotrope Insuffizienz vor. Bei einem weiteren Patient lag eine isolierte gonadotrope Insuffizienz vor. Bei allen 5 Patienten lag zusätzlich ein primärer Hyperparathyreoidismus vor. Bei einem der 5 Patienten (20%) lag eine erniedrigter Z-Score  $< -2$  SD vor (sowohl bezogen auf die trabekuläre Dichte als auch bezogen auf die Gesamtdichte). Der Mittelwert des Z-Scores liegt mit  $-1,02$  SD niedriger als bei Holmes et al. 1994 ( $-0,86$  SD), wobei in der Studie von Holmes die kortikale Knochendichte des Unterarmes mittels SPA gemessen wurde und nicht wie in der vorliegenden Studie die Gesamtdichte und die trabekuläre Dichte des Unterarmes mittels pQCT. Des Weiteren weisen die Patienten der vorliegenden Studie zusätzlich zur somatotropen Insuffizienz einen pHPT auf.

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Z-Scores der 5 Patienten, bei denen zusätzlich zum primären Hyperparathyreoidismus eine somatotrope und/ oder gonadotrope Insuffizienz vorlag und den Z-Scores der Patienten, bei denen nur ein pHPT vorlag, festgestellt werden (trabekuläre Dichte  $p = 0,638$ / Gesamtdichte  $p = 0,583$ ).



#### **4.2.4 Veränderung der Knochendichte der untersuchten MEN1-Patienten**

Insgesamt lag bei 17% der untersuchten MEN1-Patienten, bezogen auf die Gesamtdichte des Knochens, ein Z-Score  $< -2$  SD vor. Als wichtiger Risikofaktor für die verminderte Knochendichte ist der unkontrollierte primäre Hyperparathyreoidismus zu sehen. In der Gruppe mit unkontrolliertem pHPT lag der Anteil an Patienten, bei denen sich in der Messung der Gesamtdichte des Knochens ein erniedrigter Z-Score  $< -2$  SD zeigte, höher als in der Gruppe mit kontrolliertem pHPT (37,5% vs. 7,1%;  $p = 0,160$ ). Mittels Mann-Whitney-U-Test konnte kein signifikanter Unterschied der Z-Score Werte der Patienten mit isoliertem primären Hyperparathyreoidismus und den Patienten, bei denen zusätzlich zum pHPT eine somatotrope Insuffizienz, eine gonadotrope Insuffizienz oder ein Hypercortisolismus vorlag, festgestellt werden.

### 4.3 Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität etabliert sich zunehmend als Zielparame-ter in der Medizin. Sie wird immer häufiger als Messparameter für den Erfolg einer Therapie herangezogen. Eine ausschließliche Verlängerung des Lebens, das heißt ein mehr an Quantität, reicht als Rechtfertigung einer Therapie nicht länger aus. Es wird zunehmend die Qualität der Überlebensdauer in die Bewertung einer Therapie mit einbezogen [McKenna et al. 2003].

Die WHO definiert die Lebensqualität wie folgt:

„Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Maßstäbe und Anliegen. Es handelt sich um ein breites Konzept, das in komplexer Weise beeinflusst wird durch körperliche Gesundheit einer Person, den psychischen Zustand, die sozialen Beziehungen, die persönlichen Überzeugungen und ihre Stellung zu den hervorstechenden Eigenschaften der Umwelt.“ [WHO 1993]

Das heißt, Lebensqualität wird subjektiv empfunden. Sie setzt sich immer aus mehreren Dimensionen zusammen. Sie beruht auf komplexen Bewertungsprozessen bezogen auf die physischen, psychischen, sozialen und ökologischen Aspekten der eigenen Situation [Renneberg et al. 2006].

Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein multidimensionales Konstrukt. Nach Schumacher et al. lassen sich die Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in 4 inhaltliche Bereiche gliedern: „(1) *Krankheitsbedingte körperliche Beschwerden*, die von vielen Patienten als primäre Ursache für Einschränkungen der Lebensqualität beurteilt werden. (2) die *psychische Verfassung* im Sinne emotionaler Befindlichkeit, allgemeinem Wohlbefinden und Lebenszufriedenheit. (3) *Erkrankungsbedingte funktionale Einschränkungen* in alltäglichen Lebensbereichen wie Beruf, Haushalt und Freizeit. (4) Die Ausgestaltung *zwischenmenschlicher Beziehungen* und sozialer *Interaktionen* sowie erkrankungsbedingte Einschränkungen in diesem Bereich.“ [Schumacher et al. 2003]

Heute liegt eine Vielzahl an psychometrisch überprüften und standardisierten Instrumenten zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Man unterscheidet hierbei krankheitsspezifische Instrumente von generischen (krankheitsübergreifenden) Instrumenten [Renneberg et al. 2006]. Ein Nachteil der generischen Fragebögen ist, dass nicht auf die besonderen Aspekte der jeweils zugrunde liegenden Erkrankung eingegangen wird. Dies kann dazu führen, dass Einschränkungen der Lebensqualität übersehen werden [Berglund et al. 2003]. Ein Vorteil der generischen Fragebögen ist ihre breite Anwendbarkeit. Dies führt dazu, dass sie häufig angewandt werden, und dass für die meisten generischen Instrumente Normwerte der Allgemeinbevölkerung vorliegen.

#### **4.3.1 MEN1 und Lebensqualität**

Im Rahmen der MEN1-Erkrankung kann die Lebensqualität durch die verschiedenen Manifestationen wie den pHPT, die Hypophysenbeteiligung oder die gastrointestinalen Tumore beeinflusst werden. Des Weiteren müssen sich die Patienten mit der Tatsache auseinandersetzen, dass sie an einer erblichen Tumorerkrankung leiden.

Der primäre Hyperparathyreoidismus ist die häufigste Manifestation der MEN1-Erkrankung. In mehreren Studien zeigte sich, dass ein primärer Hyperparathyreoidismus mit einer Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergehen kann. Es kann zu Symptomen kommen, wie Energieverlust und Müdigkeit [Pasiaka et al.1998]; [Sheldon et al. 2002]; [Joborn et al. 1988], Schlafstörungen [Joborn et al. 1988], Abnahme der kognitiven Fähigkeiten [Pasiaka et al.1998]; [Numann et al. 1984]; [Prager et al. 2002], Abnahme der sozialen Interaktionen [Sheldon et al. 2002]; [Okamoto et al. 2002], Abnahme der Fähigkeiten im alltäglichen Leben [Sheldon et al. 2002] und psychologischen bzw. psychiatrischen Symptomen, die von Depression und Angst bis hin zu Psychose und Koma reichen [Pasiaka et al.1998]; [Joborn et al. 1988]; [Okamoto et al. 2002]; [Joborn et al. 1989]. Außerdem wurden im Rahmen des pHPT vermehrt Knochen- und Gelenkschmerzen beobachtet [Okamoto et al. 2002]; [Sheldon et al. 2002]; [Pasiaka et al. 1998].

Viele Studien zeigen, dass eine Parathyreoidektomie zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt [Burney et al. 1999]; [Sheldon et al. 2002]; [Prager et al. 2002]; [Pasiaka et al. 1998]; [Okamoto et al. 2002].

Auch eine Hypophysenbeteiligung im Rahmen der MEN1-Erkrankung kann zur Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führen. Johnson et al. untersuchten in einer Studie die Lebensqualität von 168 Patienten mit einem Hypophysenadenom (36 Akromegalie Patienten, 42 M. Cushing Patienten, 39 Patienten mit einem Prolaktinom und 51 Patienten mit einem hormoninaktiven Makroadenom). Hierzu nutzten sie den SF-36 Fragebogen (Short-Form-36 Health Survey), ein aus der Medical Outcome Study entwickeltes Standardinstrument zur krankheitsübergreifenden Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Sowohl bezogen auf die Psyche als auch auf die Physis zeigten die Patienten eine signifikant erniedrigte Lebensqualität verglichen mit Werten der Allgemeinbevölkerung. Bei den Patienten mit einem Prolaktinom zeigten sich Unterschiede im Bereich der mentalen Skalen der Lebensqualität. Bei den Patienten mit hormoninaktiven Adenomen zeigten sich Unterschiede sowohl bezogen auf die Skalen der mentalen Lebensqualität als auch auf die Skalen der physischen Funktionen. Bei den Akromegalie-Patienten zeigten sich Unterschiede zur Allgemeinbevölkerung in den Skalen der physischen Funktionen. Die größte Abnahme der Lebensqualität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zeigte sich bei Patienten mit M. Cushing. Hier waren signifikante Unterschiede in 9 der 10 Skalen festzustellen [Johnson et al. 2003].

Van der Klaauw et al. untersuchten in einer Studie die Lebensqualität bei 403 Patienten, die sich in der Nachsorge nach Therapie eines Hypophysenadenoms befanden (Z.n. transsphenoidaler Resektion, Z.n. Radiotherapie oder bezogen auf die Patienten mit einem Prolaktinom, unter laufender Therapie mit einem Dopaminagonisten). Es zeigte sich, dass auch nach erfolgreicher Therapie (normwertige Hormon-Konzentrationen der Hypophysenhormone nach OP, nach Radiotherapie oder unter medikamentöser Therapie) die Lebensqualität der Patienten mit Hypophysenadenomen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erniedrigt ist [Van der Klaauw et al. 2008].

Durch ein verdrängendes Wachstum oder nach einer operativen Entfernung eines Hypophysenadenoms kann es zur Hypophysenvorderlappeninsuffizienz kommen. Hierbei kann eine komplette Insuffizienz aller Achsen der Hypophyse vorliegen, es können aber auch nur einzelne Achsen betroffen sein. Der Ausfall der Hormone folgt dabei einer charakteristischen Reihenfolge, wobei die Produktion von Wachstumshormon typischerweise als Erstes betroffen ist [McKenna et al. 1999]. Bei

Patienten mit einer HVL-Insuffizienz kommt es zu einer Verminderung der Lebensqualität. Rikken et al. zeigten in einer Studie, dass kein Unterschied zwischen den Ergebnissen der Messung der Lebensqualität bei Patienten mit isoliertem GH-Mangel und Patienten mit einer Insuffizienz mehrerer Achsen vorliegt. Rikken et al. schließen aus den erhobenen Daten, dass die verminderte Lebensqualität bei Patienten mit einer HVL-Insuffizienz vor allem auf den Wachstumshormonmangel zurückzuführen ist [Rikken et al. 1995]. Auch in anderen Studien zeigte sich im Rahmen eines Wachstumshormonmangels eine Abnahme der Lebensqualität [Almquist et al. 1986]; [Björk et al. 1989]; [McGauley et al. 1996]; [Ahmad et al. 2001]; [Woodhouse et al. 2006]; [Koltowska et al. 2006]; [Abrams et al. 2008]; [Saller et al. 2006]. Am häufigsten fallen Veränderungen wie eine verminderte Tatkraft, Schwierigkeiten bei der Ausübung sozialer und sexueller Funktionen, emotionale Instabilität und Schlafstörungen auf [Faust et al. 2008].

Die pankreatikoduodenalen neuroendokrinen Tumore (PETs) stellen die häufigste Todesursache der MEN1-Erkrankung dar [Doherty et al. 1998]. Meistens handelt es sich um nichtfunktionelle PETs, gefolgt von Gastrinomen. Bei weniger als 10% der MEN1-Patienten handelt es sich um Insulinome, noch seltener sind Glucagonome, VIPome, GRFome oder Somatostatinome. Die Symptome der PET werden zum einen durch den Exzess des jeweiligen Hormones bedingt (Reflux, peptische Ulcera, Diarrhoe bei Gastrinomen; Hypoglykämie und Neuroglykopenie bei Insulinomen, etc.), zum anderen durch das verdrängende Wachstum (Rückenschmerzen, portale Hypertension, Ikterus) oder durch die Metastasierung (Kachexie, Hepatosplenomegalie). Die PET im Rahmen der MEN1 sind zum Teil maligne. Bei 50% der Gastrinome zeigen sich zum Zeitpunkt der chirurgischen Therapie Lymphknotenmetastasen [Doherty et al. 2003].

Das therapeutische Management der PET, vor allem der Gastrinome, bei MEN1-Patienten wird kontrovers diskutiert. Einige Autoren fordern ein frühes und aggressives operatives Vorgehen, um die Ausbildung von Lebermetastasen zu verhindern, die die wichtigste lebensverkürzende Determinante in Bezug auf die PET darstellen [Bartsch et al. 2005].

You et al. untersuchten in einer Studie die Lebensqualität nach chirurgischer Therapie pankreatikoduodener Tumore bei 50 MEN1-Patienten mit dem EORTC QLQ-C30

Fragebogen. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zeigen die MEN1 Patienten signifikant schlechtere Werte in den Skalen Übelkeit/Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhoe und finanzielle Probleme. In den anderen Skalen und bezogen auf die globale Skala der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes zeigte sich kein signifikanter Unterschied zu den Werten der Allgemeinbevölkerung [You et al. 2007].

Patienten, bei denen eine Pankreasoperation durchgeführt wurde, können postoperative Komplikationen wie einen Diabetes mellitus oder eine Maldigestion entwickeln, die ihr Leben nach der Operation beeinflussen. Pezzilli et al. 2007 gaben einen Überblick über die Datenlage zur Lebensqualität von Patienten, bei denen aufgrund benigner oder maligner Pankreaserkrankungen eine Pankreaskopfresektion oder eine komplette Pankreatektomie durchgeführt wurde. Leider fand Pezzilli et al. keine Studien, die die Lebensqualität der Patienten nach einer Operation des Pankreas mit der Lebensqualität der Allgemeinbevölkerung vergleicht. Die vorliegenden Studien vergleichen ausschließlich die Lebensqualität vor und nach der Operation oder vergleichen die Lebensqualität nach zwei unterschiedlichen Operationsverfahren [Pezzilli et al. 2007].

Neben den Symptomen der verschiedenen Manifestationen der MEN1-Erkrankung, die die Lebensqualität der Patienten beeinflussen können, muss auch die Tatsache beachtet werden, dass es sich um eine erbliche Tumorerkrankung handelt. Die psychischen Auswirkungen auf Krebspatienten wurden in mehreren Studien untersucht. Van't Spijker et al. verfassten eine Meta-Analyse über 58 Studien, die sich mit diesem Thema auseinandergesetzt haben. Hier zeigte sich für Krebspatienten ein höheres Level an Depressionen als in der Allgemeinbevölkerung. Für die Parameter Angst (anxiety) und psychisches Leiden (psychological distress) wurden keine Unterschiede zur Allgemeinbevölkerung gefunden [Van't Spijker et al. 1997].

Shaw et al. publizierten eine Meta-Analyse über 54 Studien, die sich mit den psychischen Auswirkungen auf Patienten beschäftigen, die durch einen Test von einem erhöhten Risiko erfahren, an einer bestimmten Krankheit zu erkranken (AIDS, Krebs, M. Huntington, spinocerebellare Ataxie, kardiovaskuläre Erkrankung, Osteoporose, Diabetes). In der Mehrzahl der Studien zeigte sich in den ersten 4 Wochen, nachdem der Patient von seinem erhöhten Krankheitsrisiko erfährt, ein erhöhtes Vorkommen von

Angst, Depression und psychischen „Distress“. Nur in wenigen Studien konnte dies auch nach mehr als 4 Wochen nachgewiesen werden [Shaw et al. 1999].

Berglund et al. waren die Ersten, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit MEN1 untersuchten. In der Studie wurden 29 schwedische MEN1-Patienten mittels 4 verschiedener Fragebögen [Short Form-36 (SF-36); Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); Impact of Event Scale (IES) und Life Orientation Test (LOT)] während eines Krankenhausaufenthaltes und 6 Monate später untersucht. Es zeigten sich nur sehr geringe Unterschiede zwischen den zwei Befragungszeitpunkten. Verglichen mit Normwerten der Allgemeinbevölkerung zeigten die MEN1-Patienten im SF-36 niedrigere Werte in der globalen Skala für Lebensqualität (General Health) und bezogen auf die Funktionen im sozialen Umfeld (Social Functioning). Bezogen auf die übrigen Parameter des SF-36 (Role Physical, Bodily Pain, Vitality, Role Emotional und Mental Health) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Werten der Allgemeinbevölkerung [Berglund et al. 2003].

Auch Stromsvik et al. untersuchten die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei einer Gruppe von schwedischen MEN1-Patienten. Es wurden 29 MEN1-Patienten im Rahmen ihres Krankenhausaufenthaltes von zwei Psychologen in einem strukturierten Einzelgespräch befragt. Die Gespräche dauerten ungefähr eine Stunde und wurden aufgezeichnet. Es wurden sowohl geschlossene als auch offene Fragen gestellt. Viele Patienten der Studie berichteten über das Gefühl einer unsicheren Zukunft und über Ängste, was mit ihren Kindern oder anderen Angehörigen passieren könnte. Ein weiteres Thema war das Gefühl, keine Kontrolle über die eigene Situation zu haben. Viele Patienten versuchten ihren Lebensstil zu ändern, mehr Sport zu treiben und sich gesund zu ernähren, um so das Gefühl zu haben, Einfluss auf die eigene Situation zu nehmen. Trotz der Operationen und den physischen und psychischen Symptomen im Rahmen der MEN1-Erkrankung beschrieben sich die meisten Patienten selbst als „gesund“. Einige berichteten, sich niemals krank gefühlt zu haben, nicht einmal während der Therapie. Viele Patienten beschrieben eine Verschiebung der Prioritäten im Leben, nachdem sie an MEN1 erkrankt waren oder die molekulargenetische Diagnose einer MEN1-Erkrankung gestellt wurde. Sie beschrieben, dass die

zwischenmenschlichen Beziehungen zu Freunden und Familienmitgliedern zu den wichtigsten Aspekten in ihrem Leben zählen.

93% der Patienten gaben an, einen größeren Bedarf an verständlichen medizinischen und genetischen Informationen über die Erkrankung zu haben. Sie beschreiben eine hohe Frustration über das fehlende Verständnis für die eigene Erkrankung. Häufig wurde das vom medizinischen Personal Erklärte, aufgrund der gebrauchten Fachterminologie, nicht verstanden. Außerdem wünschten sich viele Patienten mehr Zugang zu den einzelnen Testergebnissen [Stromsvik et al. 2006].



### **4.3.2 Auswahl der Fragebögen**

Für die vorliegende Studie wurden für die Erhebung der Lebensqualität drei verschiedene Fragebögen ausgewählt. Das Nottingham Health Profile (NHP) von Hunt, McEwen und McKenna ist ein generischer Fragebogen. Hierdurch wurde berücksichtigt, dass es sich bei der MEN1-Erkrankung um ein Syndrom mit unterschiedlichen Manifestationsformen handelt. So liegt zum Beispiel nicht bei allen Patienten eine Hypophysenbeteiligung vor, und nicht alle Patienten sind von malignen endokrinen Tumoren des Pankreas oder Duodenum betroffen. Bei dem Quality of Life - Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults (QoL-AGHDA) handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen, der zur Erhebung der Lebensqualität bei Erwachsenen mit Wachstumshormon-Mangel entwickelt wurde. Wie oben beschrieben, kann es im Rahmen der MEN1-Erkrankung durch das verdrängende Wachstum oder nach einer operativen Entfernung eines Hypophysenadenoms zu einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz kommen. Vor allem durch den Wachstumshormonmangel kann es bei Patienten mit HVL-Insuffizienz zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität kommen.

Bei der MEN1-Erkrankung handelt es sich um eine erbliche Tumorerkrankung. Aus diesem Grund wurde als dritter Fragebogen der EORTC-QLQ-C30 ausgewählt. Hierbei handelt es sich um einen Fragebogen der European Organisation for Research on Treatment of Cancer zur Erhebung der Lebensqualität von Krebspatienten.

### **4.3.3 Lebensqualität der untersuchten MEN1-Patienten**

#### **4.3.3.1 Zu den Ergebnissen des Nottingham Health Profile**

Hinz et al. führten in einer Studie eine Befragung von 1996 Personen der deutschen Allgemeinbevölkerung mittels des NHP durch. Hierbei zeigten sich signifikante Abhängigkeiten der Werte der einzelnen Skalen von Alter und Geschlecht. Die Mittelwerte der Frauen lagen in allen Skalen höher als die Mittelwerte der Männer. Außerdem zeigte sich für alle Skalen eine Abhängigkeit vom Alter. Diese Abhängigkeit verhält sich nicht linear. Der Unterschied zwischen der mittleren und älteren Gruppe ist größer als der Unterschied zwischen der jüngeren und der mittleren Gruppe. In der Studie von Hinz et al. wurden für jede Skala Mediane berechnet. Der Median war für jede Skala 0. Das heißt, dass mindestens 50% der Befragten kein Item der

entsprechenden Skala als zutreffend gekennzeichnet haben. Auch wenn man alle 38 Items zusammen betrachtet, liegt der Median bei den Männern bei 0. Bei den Frauen beträgt er 2,6. Dies zeigt eine deutliche Verteilungsschiefe. Es erscheint somit nicht sinnvoll, aus den erhobenen Daten von Hinz et al. Normwerte für das NHP zu erstellen. Das Hauptproblem des NHP liegt in der Tatsache, dass er für die Befragung schwer kranker Patienten entworfen wurde. In den Bereichen leichter bis mittlerer Beschwerden kann mit dem NHP kaum differenziert werden [Hinz et al. 2003]. Ein Vergleich der erhobenen Daten der vorliegenden Studie mit Normwerten der Allgemeinbevölkerung ist somit nicht sinnvoll. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse des NHP im Rahmen der Studie absolut betrachtet und nicht in Relation gesetzt.

Das NHP umfasst 38 Items, die insgesamt 6 verschiedenen Skalen zugeordnet werden. Die Summe der gewichteten Werte einer Skala ergeben 100. Das heißt, eine Skala erhält den Wert 100, wenn alle ihr zugeordneten Items als zutreffend angekreuzt werden. Wenn kein Item einer Skala als zutreffend angekreuzt wurde, ergibt das den Wert 0 für diese Skala. Hierbei stehen hohe Werte für eine niedrige Lebensqualität.

Der höchste Mittelwert, das heißt die größte Einschränkung, zeigt sich bei den Patienten der vorliegenden Studie in der Skala „*Energieverlust*“ ( $M = 31,41$ ), gefolgt vom Mittelwert der Skala „*emotionale Reaktion*“ ( $M = 17,56$ ). An dritter Stelle folgt die Skala „*Schlafprobleme*“ mit einem Mittelwert von 15,29.

Der Median der Skalen „*Schmerz*“, „*soziale Isolation*“ und „*Mobilitätsverlust*“ liegt bei 0. Das heißt, dass mindestens die Hälfte der Patienten für diese Skalen kein einziges Item als zutreffend angekreuzt haben.

Aussage 4 „Ich fühle mich niedergeschlagen“ und Aussage 26 „Meine Energie lässt schnell nach“ wurden mit 48% am häufigsten als zutreffend angekreuzt. In der Häufigkeit folgen die Aussagen „Ich wache in den frühen Morgenstunden vorzeitig auf“ (39%), „Ich fühle mich gereizt“ (35%) und „Ich bin andauernd müde“ (30%). Jeweils in 26% wurden die Aussagen „Ich habe nachts Schmerzen“, „Mir reißt in letzter Zeit oft der Geduldsfaden“, „Es fällt mir schwer, lange zu stehen“ und „Sorgen halten mich nachts wach“ als zutreffend angekreuzt (siehe Tabelle im Anhang Seite 139).

#### **4.3.3.2 Zu den Ergebnissen des QoL-AGHDA**

Der Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults (QoL-AGHDA) wurde zur Erhebung der Lebensqualität von Erwachsenen mit Wachstumshormon-Mangel entwickelt. Der Fragebogen ist kurz (25 Fragen) und einfach zu beantworten (dichotomes Antwortschema „ja“ / „nein“). Bei der Auswertung ergibt sich ein Index der Lebensqualität. Veränderungen der Lebensqualität z. B. im Laufe einer Therapie sind somit leicht zu interpretieren [McKenna et al. 2003]. Jede mit „ja“ beantwortete Frage steht für einen Punkt. Daraus ergeben sich Punktwerte von 0 bis 25, wobei hohe Werte für eine schlechte Lebensqualität stehen. Ein Wert von mindestens 11 Punkten im QoL-AGHDA wird in den Leitlinien des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) als eines von 3 Einschlusskriterien gefordert, die für den sinnvollen Einsatz einer Hormonersatztherapie bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel sprechen [NICE, 2003]. An der Leitlinie des NICE orientiert, wird in dieser Studie erst bei einem Punktwert von mindestens 11 von einer erniedrigten Lebensqualität gesprochen. Ein Wert von weniger als 11 Punkten wird als unauffälliger Befund eingestuft. Nach diesem Bewertungskriterium zeigen in der vorliegenden Studie 6 Patienten (26%) eine erniedrigte Lebensqualität.

Mit 57% wurde am häufigsten der Aussage „Manchmal fühle ich mich sehr niedergeschlagen.“ mit „ja“ zugestimmt, gefolgt von den Aussagen „Ich bin oft sehr angespannt.“ (52%), „Mein Gedächtnis lässt mich oft im Stich.“(48%) „Ich muss Dinge mehrmals lesen, bevor ich sie mir merken kann.“(48%) „Ich fühle mich selbst dann erschöpft, wenn ich nichts getan habe.“ (39%) „Ich vergesse oft, was ich eigentlich sagen wollte.“(35%) (siehe Tabelle im Anhang, Seite 142).

Moock et al. untersuchten in einer Studie die Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit Wachstumshormonmangel vor und nach 12 Monaten Therapie in Form einer Substitution von Wachstumshormon. Außerdem verglichen sie die Ergebnisse mit Werten der Allgemeinbevölkerung. An der Studie nahmen 651 KIMS Patienten teil. KIMS (ursprünglich Kabi International Metabolic Study, heute Pfizer International Metabolic Database) ist die internationale Langzeit-Anwendungsbeobachtung von Pfizer zur Wachstumshormonbehandlung von Erwachsenen. Die Lebensqualität wurde mittels QoL-AGHDA erhoben und mit Werten einer Stichprobe von 2734 Personen der Allgemeinbevölkerung aus der Region Pommern verglichen. Bei den KIMS Patienten

lag der Mittelwert der QoL-AGDHA Werte bei 8,9 +/- 6,8. Der Median lag bei 8,0. Bei den Personen der Allgemeinbevölkerung lag der Mittelwert bei 4,5 +/- 5,1. Der Median lag bei 3,0 [Moock et al. 2008]. Der Mittelwert der MEN1-Patienten der vorliegenden Studie liegt bei 6,0 +/- 5,1 und der Median bei 6,0. (siehe Tabelle im Anhang, Seite 143).

Mittels Einstichproben t-Test zeigte sich, dass die Werte der Patienten dieser Studie signifikant niedriger liegen als bei den KIMS Patienten in der Studie von Moock et al. 2008 ( $0,02 > p > 0,01$ ). Die Werte der Patienten dieser Studie liegen im Mittel höher als die Werte der Stichprobe der Allgemeinbevölkerung. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ( $0,2 > p > 0,1$ ).

Die QoL-AGDHA Werte der Frauen der vorliegenden Studie liegen mit 7,3 +/- 5,9 im Mittel höher als die Werte der Männer mit 4,9 +/- 4,3. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ( $p = 0,333$ ). Auch bei den KIMS Patienten (9,2 +/- 6,8 vs. 8,7 +/- 6,8) und bei den Personen der Allgemeinbevölkerung (4,5 +/- 5,3 vs. 4,3 +/- 5,0) zeigten sich im Mittel höhere Werte bei den Frauen als bei den Männern. Jedoch konnte für die Studie von Moock et al. eine Varianzanalyse (ANOVA) zeigen, dass die Unterschiede der QoL-AGDHA Werte nicht signifikant vom Geschlecht beeinflusst wurden ( $p = 0,075$ ) [Moock et al. 2008].

#### **4.3.3.3 Zu den Ergebnissen des EORTC-QLQ-C30**

Der EORTC-QLQ-C30 ist ein Fragebogen der European Organisation for Research on Treatment of Cancer zur Erhebung der Lebensqualität von Krebspatienten. Er besteht aus 30 Fragen und beinhaltet 5 funktionale Skalen, 3 Symptomskalen und eine Skala zur globalen Bewertung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes. Zusätzlich umfasst er 6 Einzel-Items, die sich auf Symptome beziehen, die häufig von Krebspatienten geäußert werden [Aaronson et al. 1993]. Hohe Werte stehen innerhalb der funktionalen Skalen und für die globalen Skalen der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes für eine hohe Lebensqualität. Innerhalb der Symptomskalen hingegen stehen hohe Werte für eine große Anzahl an Krankheitssymptomen und damit für eine niedrige Lebensqualität [EORTC, 2001].

Schwarz et al. publizierten Referenzwerte für die deutsche Allgemeinbevölkerung für den EORTC-QLQ-C30. Hier zeigten sich in allen Skalen außer der Skala „*Diarrhoe*“ eine signifikante Abhängigkeit der Werte von Alter und/oder Geschlecht der befragten Personen [Schwarz et al. 2001]. Hjermstad et al. erhoben Referenzwerte für die norwegische Allgemeinbevölkerung für den EORTC-QLQ-C30. Auch hier zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Altersgruppen und zwischen Männern und Frauen [Hjermstad et al. 1998]. Klee et al. untersuchten die Lebensqualität dänischer Frauen mittels EORTC-QLQ-C30. Auch hier zeigten sich Altersunterschiede. In den Skalen „*physische Leistungsfähigkeit*“ und „*Beruf und Haushalt*“ zeigen ältere Frauen deutlich schlechtere Werte als jüngere Frauen [Klee et al. 1997]. Die Ergebnisse der Studien machen den Bedarf an alters- und geschlechtsabhängigen Referenzwerten für den EORTC-QLQ-C30 deutlich. Schwarz et al. 2001 unterteilten die 2041 Teilnehmer ihrer Studie in 6 Altersgruppen für jedes Geschlecht. So entstanden 12 Untergruppen. In der vorliegenden Studie haben wir die Werte des EORTC-QLQ-C30 der einzelnen Patienten mit den Normwerten des gleichen Geschlechts und der jeweiligen Altersgruppe verglichen. Wichen diese mehr als zwei Standardabweichungen von den jeweils zugehörigen Normwerten ab, wurden sie als auffällig eingestuft.

Insgesamt zeigen in der vorliegenden Studie 15 Patienten (68%) auffällige Werte in einer oder mehreren Skalen bzw. Einzel-Items des EORTC-QLQ-C30. In der Symptomskala „*Müdigkeit*“ zeigten die Patienten der vorliegenden Studie mit 41% am häufigsten auffällige Werte im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, gefolgt von den funktionellen Skalen „*Erinnerung und Konzentration*“ und „*Familie und Unternehmungen*“ mit je 36% an auffälligen Werten. In den Skalen „*Schmerz*“, „*Appetitverlust*“, „*Obstipation*“, „*Diarrhoe*“ und „*Dyspnoe*“ zeigten sich in jeweils 27% auffällige Werte, in den Skalen „*physische Leistungsfähigkeit*“, „*Beruf und Haushalt*“, „*Schlaflosigkeit*“ und „*finanzielle Probleme*“ war dies in 23% der Fall, in den Skalen „*Übelkeit und Erbrechen*“ und „*emotionales Befinden*“ in 18%. In der globalen Skala der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes wichen nur 3 Patienten (14%) mehr als zwei Standardvariationen von den jeweiligen Normwerten ab.

#### 4.3.3.4 Zusammenfassende Beurteilung der Lebensqualität

Die Ergebnisse aller 3 Fragebögen weisen darauf hin, dass es im Rahmen der MEN1-Erkrankung zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität kommt. Im EORTC-QLQ-C30 zeigen 68% der untersuchten Patienten auffällige Werte in einer oder in mehreren Skalen bzw. Einzel-Items verglichen mit der Allgemeinbevölkerung. Im QoL-AGDHA weisen 26% der Patienten einen Punktwert von mindestens 11 auf. Verglichen mit den Mittelwerten der Allgemeinbevölkerung aus der Studie von Mock et al. 2008 liegen bei den MEN1-Patienten der vorliegenden Studie höhere Werte und damit eine schlechtere Lebensqualität vor (6,0 +/- 5,1 vs. 4,5 +/- 5,3).

Im EORTC-QLQ-C30 zeigen sich in der Symptomskala „*Müdigkeit*“ am häufigsten auffällige Werte, gefolgt von den funktionellen Skalen „*Erinnerung und Konzentration*“ und „*Familie und Unternehmungen*“. Mit dem QoL-AGDHA wird ein Punktwert als Index für die Lebensqualität bestimmt. Es erfolgt keine Einteilung in verschiedene Skalen. Betrachtet man jedoch inhaltlich die häufig als zutreffend bewerteten Aussagen, können diese den Bereichen *Müdigkeit und Energieverlust* („Ich fühle mich selbst dann erschöpft, wenn ich nichts getan habe.“) und *Erinnerung und Konzentration* („Mein Gedächtnis lässt mich oft im Stich.“, „Ich muss Dinge mehrmals lesen, bevor ich sie mir merken kann.“) zugeordnet werden. Die zwei Aussagen, denen am häufigsten zugestimmt wurde („Manchmal fühle ich mich sehr niedergeschlagen.“ und „Ich bin oft sehr angespannt.“), könnte man inhaltlich dem Bereich *emotionale Reaktion* zuordnen. Im Nottingham Health Profile zeigte sich der höchste Mittelwert, das heißt die größte Einschränkung, in der Skala „*Energieverlust*“, gefolgt vom Mittelwert der Skala „*emotionale Reaktion*“.

Zusammenfassend geben die in dieser Studie erhobenen Daten Grund zu der Annahme, dass es im Rahmen der MEN1-Erkrankung zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität kommt. Hierbei äußert sich diese Einschränkung in der vorliegenden Studie vor allem in den Bereichen „*Müdigkeit und Energieverlust*“ (NHP, QoL-AGDHA und EORTC-QLQ-C30), „*Erinnerung und Konzentration*“ (QoL-AGDHA und EORTC-QLQ-C30) und im Bereich „*emotionale Reaktion*“ (QoL-AGDHA und NHP).

#### **4.4 Körperzusammensetzung**

Es gibt mehrere Ursachen für eine Beeinflussung der Körperzusammensetzung im Rahmen der MEN1-Erkrankung.

Liegt eine somatotrope Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens vor, kann dies durch den Mangel an Wachstumshormon zu einer Veränderung der Körperzusammensetzung führen. Es kommt zu einem Anstieg der Körperfettmasse und einer Abnahme der Magermasse [Ahmad et al. 2001]. Bei 4 Patienten zeigte sich im Hypophysenstimulationstest eine somatotrope Insuffizienz. Bei jedem dieser Patienten lag eine erhöhte Fettmasse in Prozent vor. Die Magermasse in kg lag bei diesen 4 Patienten im Normbereich.

Auch ein Hypercortisolismus im Rahmen eines ACTH-produzierenden Hypophysenadenoms (M. Cushing) oder im Rahmen eines cortisolproduzierenden Nebennierenadenoms kann zu einer Veränderung der Körperzusammensetzung führen. Wie beim Wachstumshormonmangel kommt es zu einem Anstieg der Körperfettmasse und zu einer Abnahme der Magermasse [Burt et al. 2006]. Die Wirkung des Cortisols auf das Fettgewebe und auf die Magermasse ist je nach Körperregion unterschiedlich. Das periphere Fettgewebe nimmt ab und das abdominelle Fett nimmt zu [Williams et al. 2005]. Im Rahmen der Studie lag bei zwei Patienten eine erhöhte Cortisolausscheidung im 24h Sammelurin vor. Bei Beiden lag eine erhöhte Fettmasse in Prozent vor. Die Magermasse lag bei beiden Patienten im Normbereich.

Kommt es durch das verdrängende Wachstum eines Hypophysenadenoms oder nach erfolgter Operation der Hypophyse zu einem Hypogonadismus, kann auch dieser zu einer Veränderung der Körperzusammensetzung führen. Ein niedriger Testosteronspiegel beim Mann führt zu einer Zunahme des abdominalen Fettgewebes und einer Abnahme der Magermasse [Laaksonen et al. 2003]; [Burt et al. 2006]. Bei zwei Patienten lag im Hypophysenstimulationstest eine gonadotrope Insuffizienz im Rahmen einer kompletten HVL-Insuffizienz nach Hypophysenoperation vor. Bei einem weiteren Patienten ist von einer hypophysären gonadotropen Insuffizienz auszugehen, da eine erniedrigte basale Testosteron-Konzentration vorlag, ohne dass die basale LH-Konzentration erhöht war (siehe Seite 48). Bei allen 3 Patienten lag eine prozentual erhöhte Fettmasse vor. Die Magermasse in kg lag jeweils im Normbereich.

Insgesamt zeigte sich im Rahmen der Studie bei 65% der Patienten ein erhöhter BMI. Bei 22% der Patienten konnte die Diagnose einer Adipositas gestellt werden. Bei 78% der Patienten lag laut Bioelektrischer-Impedanz-Analyse ein prozentual erhöhter Anteil des Körperfettes vor.

Übergewicht und Adipositas sind in der Bundesrepublik Deutschland häufig. Sie sind Schlüsselprobleme der Zivilisationskrankheiten in den westlichen Industriestaaten [Bergmann et al. 1999]. In der Bundesrepublik Deutschland lag im Jahre 2005 bei 49,6% der über 18 Jährigen ein BMI  $> 25 \text{ kg/m}^2$  vor. Bei 13,6% der über 18 Jährigen konnte mit einem BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$  die Diagnose einer Adipositas gestellt werden [Statistisches Bundesamt 2005]. Die WHO benennt als Hauptursache der zunehmenden Prävalenz von Übergewicht und Adipositas den bewegungsarmen Lebensstil und die unausgewogene Ernährung mit hohem Fett- und Energiegehalt, beides Folge der veränderten Verhaltensmuster der Gesellschaft im Rahmen der zunehmenden Urbanisierung und Industrialisierung [WHO 2000].

Die Fallzahl dieser Studie ist gering. Außerdem liegen keine Messungen der Körperzusammensetzung und keine BMI-Werte vor Erstmanifestation der MEN1-Erkrankung vor. Eine Beurteilung, in welchem Maße die erhöhten BMI-Werte und die erhöhten Werte der prozentualen Fettmasse der Patienten dieser Studie Folge der MEN1-Erkrankung sind oder Folge des Lebensstils in einer westlichen Industriegesellschaft mit Bewegungsmangel und ungünstigen Ernährungsgewohnheiten, ist somit nicht möglich.



## 5 Zusammenfassung

Eine Hypophysenbeteiligung im Rahmen der MEN1-Erkrankung ist häufig. Ein regelmäßiges Screening bezogen auf eine Hypophysenbeteiligung ist sinnvoll und wichtig. Das Prolaktinom ist die typische Adenomform im Rahmen der MEN1-Erkrankung. Anders als in der Literatur beschrieben, zeigen die Hypophysenadenome in dieser Studie ein gutes Ansprechen auf die medikamentöse oder operative Therapie. Auch ein überwiegendes Vorkommen von Makroadenomen im Rahmen der MEN1-Erkrankung konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden.

Nicht selten kommt es im Rahmen der MEN1-Erkrankung zu einer Verminderung der Knochendichte. Ein wichtiger Risikofaktor ist der unkontrollierte primäre Hyperparathyreoidismus. Die totale Parathyreoidektomie stellt mit ihrer niedrigen Rezidivrate eine geeignete Therapieform des pHPT im Rahmen der MEN1 dar. Es besteht jedoch ein relativ hohes Risiko für die Entwicklung eines Hypoparathyreoidismus. In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Z-Score Werten der Patienten mit isoliertem primären Hyperparathyreoidismus und den Patienten, bei denen zusätzlich zum pHPT eine somatotrope Insuffizienz, eine gonadotrope Insuffizienz oder ein Hypercortisolismus vorlag, festgestellt werden.

Im Rahmen der MEN1-Erkrankung kommt es zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität. Die verschiedenen Manifestationen, wie der primäre Hyperparathyreoidismus, die Hypophysenbeteiligung oder die gastrointestinalen Tumore, können mit ihren Symptomen die Lebensqualität beeinflussen. Auch die Tatsache, dass die Patienten an einer erblichen Tumorerkrankung leiden, kann zu einer Verminderung der Lebensqualität führen. In der vorliegenden Studie zeigen sich vor allem in den Bereichen „Müdigkeit und Energieverlust“, „Erinnerung und Konzentration“ und in dem Bereich „emotionale Reaktion“ auffällige Werte.

In der vorliegenden Studie lag bei einem Großteil der Patienten ein erhöhter Body Mass Index und eine prozentual erhöhte Fettmasse des Körpers vor. Ob die MEN1-Erkrankung Einfluss auf die Körperzusammensetzung nimmt, oder das erhöhte Vorkommen von Übergewicht und Adipositas Folge des Lebensstils in einer westlichen Industriegesellschaft mit Bewegungsmangel und ungünstigen Ernährungsgewohnheiten ist, konnte im Rahmen der Studie nicht differenziert werden.

## Literaturverzeichnis

1. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B., Bullinger M., Cull A., Duez N.J., Filiberti A., Flechtner H., Fleishman S.B., De Haes J., Kaasa S., Klee M., Osoba D., Razavi D., Rofe P.B., Schraub S., Sneeuw K., Sullivan M., Takeda F.: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85: 365- 376
2. Abrams P., Boquete H., Fideleff H., Feldt-Rasmussen U., Jönsson P.J., Koltowska-Häägström M., Wilton P., Abs R.: Growth hormone replacement in hypopituitarism improves lipid profile and quality of life independently of changes in obesity variables. *European Journal of Endocrinology* 2008; 159: 825-32
3. Ahmad A.M., Hopkins M.T., Thomas J., Ibrahim H., Fraser W.D., Vora J.P.: Body composition and quality of life in adults with growth hormone deficiency; effects of low dose growth hormone replacement. *Clinical Endocrinology* 2001; 54: 709-717
4. Aimaretti G., Baffoni C., DiVito L., Bellone S., Grottoli S., Maccario M., Arvat E., Camanni F. and Ghigo E.: Comparisons among old and new provocative tests of GH secretion in 178 normal adults. *European Journal of Endocrinology* 2000; 124: 347- 52
5. Almqvist E.G., Becker C., Bondeson A.G., Bondeson L., Svensson J.: Early parathyroidectomy increase bone mineral density in patients with mild primary hyperparathyroidism: a prospective and randomized study. *Surgery* 2004; 136: 1281-1288
6. Almqvist O., Thoren M., Säaf M., Eriksson O.: Effects of growth hormone substitution on mental performance in adults with growth hormone deficiency: A pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 1986; 11: 347-352
7. Alzahrani AS, Al-Khalidi N, Shi Y, Al-Rijjal R.A., Zou M., Baitei E.Y., Amin T.: Diagnosis by serendipity: Cushing syndrome attributable to cortisol-producing adrenal adenoma as the initial manifestation of multiple endocrine neoplasia type 1 due to a rare splicing site MEN1 gene mutation. *Endocrine Practice* 2008; 14: 595-602.
8. Arnalsteen L.C., Alesina P.F., Quireux J.L., Farrel S.G., Patton F.N., Carnaille B.M., Cardot-Bauters C.M., Wemeau J.L., Proye C.A.: Long-term results of less than total parathyroidectomy for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 2002; 132: 119-1125

9. Arwert L.I., Roost J.C., Lips P., Twisk J.W., Manoliu R.A., Drent M.L.: Effects of 10 years of growth hormone (GH) replacement therapy in adult GH-deficient men. *Clinical Endocrinology* 2005; 63:310-316
- Bartsch D.K., Fendrich V., Langer P., Celik I., Kann P.H., Rothmund M.: Outcome of
10. duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Annals of Surgery* 2005; 242: 757-766
11. Becker A., Betea D., Valdes Socin H., Stevenaert A.: The treatment of sporadic versus MEN1-related pituitary adenomas. *Journal of Internal Medicine* 2003; 253: 599 – 605
12. Berglund G., Liden A., Hansson M.G., Oberg K., Sjöden P.O., Nordin K.: Quality of life in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Familial Cancer* 2003; 2: 27-33
13. Bergmann E., Mensink G.: Körpermaße und Übergewicht. *Das Gesundheitswesen* 1999; 61 (Sonderheft 2): 115-120
14. Beshyah S.A., Freemantle C., Thomas E., Rutherford O., Page B., Murphy M., Johnston D.G.: Abnormal body composition and reduced bone mass in growth hormone deficient hypopituitary adults. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 1995; 42: 179-89
15. Bhasin S., Jameson J.L.: Erkrankung der Hoden und des männlichen Fortpflanzungssystems. *Harrisons Innere Medizin*. ABW Wissenschaftsverlag GmbH Berlin 2005; 16. Auflage: Band 2: 2352-54
16. Bilezikian J.P., Silverberg S.J., Shane E., Parisien M., Dempster D.W.: Characterization and evaluation of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1991; 6: S85-89
17. Björk S., Jönsson B., Westphal O., Levin J.E.: Quality of life of adults with growth hormone deficiency: a controlled study. *Acta Paediatrica Scandinavica Suppl*. 1989; 356: 55-59
18. Brabant G., von zur Mühlen A., Wüster C., Ranke M.B., Kratzsch J., Kiess W., Ketelslegers J.-M., Wilhemlsen L., Hulthén L., Saller B., Mattson A., Wilde J., Schemer R., Kann P.H.: Serum Insulin-Like Growth Factor I Reference Values for an Automated Chemiluminescence Immunoassay System: Results from a Multicenter Study. *Hormone Research* 2003; 60: 53– 60
19. Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A., Bilezikian J.P., Beck-Peccoz P., Bordi C., Conte-Devolx B., Falchetti A., Gheri R.G., Libroia A., Lips C.J., Lombardi G., Mannelli M., Pacini F., Ponder B.A., Raue F., Skogseid B., Tamburrano G., Thakker R.V.,

- Thompson N.W., Tomassetti P., Tonelli F., Wells S.A. Jr, Marx S.J.: Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86: 5658-5671
20. Brown R.L., Muzzafar T., Wollman R., Weiss R.E.: A pituitary carcinoma secreting TSH and prolactin: a non-secreting carcinoma gone awry. *European Journal of Endocrinology* 2006; 154: 639-643
21. Brüning A., Renz-Polster H.: Wasser und Elektrolythaushalt. In Renz-Polster H., Braun J. (Hrsg.): *Basislehrbuch der Inneren Medizin*. Urban und Fischer München – Jena 2001; 2. Auflage: 941-946
22. Brucker-Davis F., Oldfield E.H., Skarulis M.C., Doppman J.L., Weintraub B.E.: Thyreotropin-secreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, And treatment outcome in 25 patients followed at the NIH. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999; 84: 476-486
23. Burgess J.R., David R., Greenaway T.M., Parameswaran V., Shepherd J.J.: Osteoporosis in Multiple Endocrine Neoplasia type 1. *Archives of Surgery* 1999; 134: 1119-1123
24. Burgess J.R., David R., Parameswaran V., Greenaway T.M., Shepherd J.J.: The outcome of subtotal Parathyroidectomy for the treatment of hyperparathyroidism in Multiple Endocrine Neoplasia type 1. *Archives of Surgery* 1998; 133: 126-129
25. Burgess J.R., Shepherd J.J., Parameswaran V., Hoffman L., Greenaway T.M.: Spectrum of pituitary disease in multiple endocrine neoplasia type 1: Clinical, biochemical, and radiological features of pituitary disease in a large MEN1 kindred. *Journal of Endocrinology & Metabolism* 1996; 81: 2642-2646
26. Burney R.E., Jones K.R., Christy B., Thompson N.W.: Health status improvement after surgical correction of primary hyperparathyroidism in patients with high and low preoperative calcium levels. *Surgery* 1999; 125: 608-14.
27. Burt M.G., Gibney J., Ho K. Y.: Characterization of the metabolic phenotypes of Cushing's syndrom and growth hormone deficiency: a study of body composition and energy metabolism. *Clinical Endocrinology* 2006; 64: 436-443
28. Canalis E., Bilezikian J.P., Angeli A., Giustina A.: Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2004; 34: 593-598
29. Carr B.R., Bradshaw K.D.: Ovarielle Funktionsstörungen und Störungen der reproduktiven Funktion bei der Frau. *Harrisons Innere Medizin*. ABW Wissenschaftsverlag GmbH Berlin 2005; 16.Auflage: Band 2: 2235-36

30. Christiansen P., Stenchike T., Brixen K., Hesso I., Melsen F., Heickendorff L., Mosekilde L.: Primary hyperparathyroidism: whole body mineral density in surgically treated Danish patients: a three-year follow-up study. *Bone* 1999; 25: 597-602
31. Colao A., Di Sarno A., Marzullo P., Di Somma C., Cerbone G., Landi M.L., Faggiano A., Merola B., Lombardi G.: New Medical Approaches in Pituitary Adenomas. *Hormone Research* 2000; 53: 76–87
32. Doherty G.M., Olson J.A., Frisella M.M., Lairmore T.C., Wells S.A. Jr, Norton J.A.: Lethality of multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *World Journal of Surgery* 1998; 22: 581-586
33. Doherty G.M., Thompson N.W.: Multiple endocrine neoplasia type 1: duodeno-pancreatic tumors. *Journal of Internal Medicine* 2003; 253: 590- 598
34. EORTC: The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual, Brüssel 2001, 3. Auflage
35. Faust M., Strasburger C.J.: Wachstumshormontherapie beim Erwachsenen. *Der Internist* 2008; 49: 527-537
36. Feige A., Rempfen A., Würfel W., Jawn J., Caffier H.: Ovar: Hauptsekretionsprodukte und Derivate – Östrogene. In *Frauenheilkunde: Fortpflanzungsmedizin - Geburtsmedizin - Onkologie*. Urban & Fischer Verlag München - Jena 2001; 2. Auflage: 13-18
37. Feige A., Rempfen A., Würfel W., Jawn J., Caffier H.: Ovar: Hauptsekretionsprodukte und Derivate – Gestagene. In *Frauenheilkunde: Fortpflanzungsmedizin - Geburtsmedizin - Onkologie*. Urban & Fischer Verlag München - Jena 2001; 2. Auflage: 28-29
38. Hellman P., Skogseid B., Oberg K., Juhlin C., Åkerström G., Rastad J.: Primary and reoperative parathyroid operations in hyperparathyroidism of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1998; 124: 993-999
39. Hinz A., Klaiberg A., Schumacher J., Brähler E.: The psychometric quality of the NHP in the general population. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie* 2003; 53: 353 – 358
40. Hjerstad M.J., Fayers P.M., Bjordal K., Kaasa S.: Health-related quality of life in the general Norwegian population assessed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire: The QLQ-C30. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16: 1188-1196

41. Holmes S.J., Economou G., Whitehouse R.W., Adams J.E., Shalet S.M.: Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth hormone deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1994; 78: 669-674
42. Hubbard J.G., Sebag F., Maweja S., Henry J.F.: Subtotal parathyroidectomy as an adequate treatment for primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. *Archives of Surgery* 2006; 141: 235-239
43. Ivan D., Brabant G., Kann P.H., German KIMS Board: Applicability of recently established reference values for serum insulin-like growth factor 1: A comparison of two assays - an (automated) chemiluminescence immunoassay and an enzyme-linked immunosorbent assay. *Clinical Laboratory* 2005; 51: 381-7
44. Jameson J.L., Weetman P.: Erkrankung der Schilddrüse. *Harrisons Innere Medizin*. ABW Wissenschaftsverlag GmbH Berlin 2005; 16. Auflage: Band 2: 2264-2268
45. Joborn C., Hetta J., Lind L., Rastad J., Akerström G., Ljunghall S.: Self-rated psychiatric symptoms in patients operated on because of primary Hyperparathyroidism and in patients with long-standing mild hypercalcemia. *Surgery* 1989; 105: 72-78.
46. Johansson A.G., Burman P., Westermarck K., Ljunghall S.: The bone mineral density in acquired growth hormone deficiency correlates with circulating levels of insulin-like growth factor I. *Journal of Internal Medicine* 1992; 232: 447-52
47. Johnsson M.D., Woodburn C.J., Vance M.L.: Quality of life in patients with pituitary adenoma. *Pituitary* 2003; 6: 81-87
48. Kann P.H., Beyer J.: Therapie der Osteoporose. *Ärzteblatt Rheinland-Pfalz* 2000; 10: 321-325
49. Kann P.H.: Osteodensitometrie und Ultraschalluntersuchung des Knochens. *Orthopäde* 2001; 30: 437-443
50. Khosla S., Melton L.J.: Fracture risk in primary hyperparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research* 2002; 17: 103-107
51. Klee M., Groenvold M., Machin D.: Quality of life of Danish women: Population-based norms for the EORTC QLQ-C30. *Quality of Life Research* 1997; 6: 27-34
52. Koltowska-Häggström M., Mattsson A.F., Monson J.P., Kind P., Badia X., Casanueva F.F., Busschbach J., Koppeschaar H.P., Johannsson G.: Does long-term GH replacement therapy in hypopituitary adults with GH-deficiency normalise quality of life? *European Journal of Endocrinology* 2006; 155: 109-119
53. Kraimps J.L., Duh Q.Y., Demure M., Clark O.H.: Hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia syndrome. *Surgery* 1992; 112: 1080-1088

54. Laaksonen D.E., Niskanen L., Punnonen K., Nyysönen K., Tuomainen T.P., Salonen R., Rauramaa R., Salonen J.T.: Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *European Journal of Endocrinology* 2003 149: 601-608
55. Langer P., Wild A., Schilling T., Nies C., Rothmund M., Bartsch D.K.: Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 – Chirurgische Therapie des primären Hyperparathyreoidismus. *Chirurg* 2004; 75: 900- 906
56. Langer P., Cupisti K., Bartsch D., Nies C., Goretzki P.E., Rothmund M., Röher H.D.: Adrenal involvement in Multiple Endocrine Neoplasia type 1. *World Journal of Surgery* 2002; 26: 891 – 96
57. Lehnert H., Allolio B., Buhr H.J.: Durchführung endokrinologischer Testverfahren bei Erkrankungen der Nebenniere. In Lehnert H. (Hrsg.) *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart 2003; 2. Auflage: 172-173
58. Lourenço D.M., Toledo R.A., Mackowak I.I., Coutinho F.L., Cavalcanti M.G., Correia-Deur J.E., Montenegro F., Siqueira S.A., Margarido L.C., Machado M.C., Toledo S.P.: Multiple Endocrine Neoplasia type 1 in Brazil: MEN1 founding mutation, clinical features, and bone mineral density profile. *European Journal of Endocrinology* 2008; 159: 259-274
59. Mancini T., Doga M., Mazziotti G., Giustina A.: Cushing's syndrome and bone. *Pituitary* 2004; 7: 243–246
60. Marx S.J., Menczel j., Campell G., Aurbach G.D., Spiegel A.M., Norton J.A.: Heterogeneous size of the parathyroid glands in familial multiple endocrine neoplasia type 1. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 1991; 35: 521-526
61. Marx S.J., Spiegel A.M., Skaruli M.C., Doppman J.L., Collins F.S., Liotta L.A.: Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. *Annals of Internal Medicine* 1998; 129: 484- 94
62. Marx, S.J.: Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *The New England Journal of Medicine* 2000; 343: 1863- 1875
63. McGauley G., Cuneo R., Salomon F., Sönksen P.H.: Growth hormone deficiency and quality of life. *Hormone Research* 1996; 45: 34-7.
64. McKenna S.P., Doward L.C., Alonso J., Kohlmann T., Niero M., Prieto L., Wren L.: The QoL-AGHDA: An instrument for the assessment of quality of life in adults with growth hormone deficiency. *Quality of Life Research* 1999; 8: 373- 383

65. Melmed S., Jameson J.L.: Erkrankung des Hypophysenvorderlappens und des Hypothalamus. *Harrisons Innere Medizin*. ABW Wissenschaftsverlag GmbH Berlin 2005; 16. Auflage: Band 2: 2234-2255
66. Minetto M., Reimondo G., Osella G., Ventura M., Angeli A., Terzolo M.: Bone loss is more severe in primary adrenal than in pituitary-dependent Cushing's syndrome. *Osteoporosis International* 2004; 15: 855-861
67. Minisola S., Rosso R., Romagnoli E.: Trabecular bone mineral density in primary hyperparathyroidism: relationship to clinical presentation and biomarkers of skeletal turnover. *Bone and Mineral* 1993; 20: 113-123
68. Mixson A.J., Friedman T.C., Katz D.A., Feuerstein I.M., Taubenberger J.K., Colandrea J.M., Doppman J.L., Oldfield E.H., Weintraub B.D.: Thyrotropin-secreting pituitary carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1993; 76: 529-533
69. Moock J., Albrecht C., Friedrich N., Völzke H., Nauck M., Koltowska-Haggström M., Kohlmann T., Wallaschofski H.: Health-related quality of life and IGF-I in growth hormone deficient adult patients on growth hormone replacement therapy: analysis of the German KIMS data and the Study of Health in Pomerania (SHIP). *European Journal of Endocrinology* 2009; 160: 17-24
70. Müller O.A., Emons G., Fahlbusch R.: Hormoninaktive Tumoren und Hypophyseninsuffizienz. In Lehnert H. (Hrsg.): *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart 2003; 2. Auflage: Seite 23
71. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): *Guidance for Adult Growth Hormone Replacement*. Technology Appraisal 64; 2003
72. Nordenström E., Westerdahl J., Bergenfelz A.: Recovery of bone mineral density in 126 patients after surgery for primary hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery* 2004; 28: 502-507
73. Numann P.J., Torppa A.J., Blumetti A.E.: Neuropsychologic deficits associated with primary Hyperparathyroidism. *Surgery* 1984; 96:1119-1123
74. O'Brian T., O'Riordan D., Gharib H., Scheithauer B.W., Ebersold M.J., van Heerden J.A.: Results of treatment of pituitary disease in multiple endocrine neoplasia type 1. *Neurosurgery* 1996; 39: 273-279
75. O'Brian D.P., Phillips J.P., Rawluk D.R., Farrell M.A.: Intracranial metastases from pituitary adenoma. *British Journal of Neurosurgery* 1995; 9:211-218



76. Ochsenkühn R., Nieschlag E.: Embryonale Entwicklung und Anatomie des männlichen Reproduktionssystems. In Nawroth P., Ziegler R. (Hrsg.): Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 2001: 242-254
77. Öberg K., Skogseid B., Eriksson B.: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) Clinical, biochemical and genetic investigations. *Acta Oncology* 1989; 28: 383-387
78. Oelkers W.K.H.: Diagnostische Methoden bei Nebennierenerkrankungen. In B. Allolio & H.M. Schulte (Hrsg.): *Praktische Endokrinologie*. Urban & Schwarzenberg München – Wien – Baltimore 1996; 214-215
79. Okamoto T., Kamo T., Obara T.: Outcome study of psychological distress and nonspecific symptoms in patients with mild primary hyperparathyroidism. *Archives of Surgery* 2002; 131: 779-784
80. Pasiaka J.L., Parsons L.L.: Prospective surgical outcome study of relief of symptoms following surgery in patients with primary Hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery* 1998; 22: 513-519
81. Petersenn S., Buchfelder M., Reincke M., Strasburger C.M., Franz H., Lohmann R., Quabbe H.-J., Plöckinger U. and the participants of the German Acromegaly Register: Results of surgical and somatostatin analog therapies and their combination in acromegaly: a retrospective analysis of the German Acromegaly Register. *European Journal of Endocrinology* 2008; 159: 525-532
82. Pezzilli R., Fantini L., Morselli-Labate A.M.: Pancreatectomy for pancreatic disease and Quality of Life. *Journal of the Pancreas* 2007; 8: 118-131
83. Prager G., Kalaschek A., Kaczirek K., Passler C., Scheuba C., Sonneck G., Niederle B.: Parathyroidectomy improves concentration and retentiveness in patient with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2002; 132: 930-936
84. Renneberg B., Lippke S.: Lebensqualität. In Renneberg B., Hammelstein (Hrsg.): *Gesundheitspsychologie*. Springer Berlin 2006; 1. Auflage: 29-34
85. Rikken B., van Busschbach J., le Cessie S., Manten W., Spermon T., Grobbee R., Wit J.M.et al.: Impaired social status of growth hormone deficient adults as compared to controls with short or normal stature. *Clinical Endocrinology* 1995; 43: 205 - 211
86. Rosén T, Hansson T, Granhed H., Szucs J., Bengtsson B.A.: Reduced bone mineral content in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinology (Copenhagen)*.1993; 129: 201-206
87. Saller B., Mattson A.F., Kann P.H., Koppeschaar H.P., Svensson J., Pompen M., Koltowska-Häggström M.: Healthcare utilization, quality of life and patient-reported

- outcomes during two years of GH replacement therapy in GH-deficient adults – comparison between Sweden, The Netherlands and Germany. *European Journal of Endocrinology* 2006; 154: 843-850
88. Schaefer S., Boegershausen N., Meyer S., Ivan D., Schepelmann K., Kann P.H.: Hypothalamic-pituitary insufficiency following infectious disease of the central nervous system. *European Journal of Endocrinology* 2008; 158: 3-9
  89. Schaefer S., Shipotko M., Meyer S., Ivan D., Klose K.J., Waldmann J., Langer P., Kann P.H.: Natural course of small adrenal lesions in multiple endocrine neoplasia type 1: an endoscopic ultrasound imaging study. *European Journal of Endocrinology* 2008; 158: 699-704
  90. Scheithauer B.W., Laws E.R., Kovacs K., Horvath E., Randall R.V., Carney J.A.: Pituitary adenomas of the Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Syndrome. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1987 4: 205-211
  91. Schussheim D., Scarius M., Agarwal S., Simonds W.F., Burns A.L., Spiegel A.M., Marx S. J.: Multiple endocrine neoplasia type 1: new clinical and basic findings. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2001; 12: 173 – 8
  92. Schumacher J., Klaiberg A., Brähler E. (Hrsg.): *Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden*. Hogrefe Göttingen 2003; 1. Auflage: Seite 3
  93. Schwarz R., Hinz A.: Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *European Journal of Cancer* 2001;37:1345-1351
  94. Shaw C., Abrams K., Marteau T.: Psychological impact of predicting individuals' risks of illness: a systematic review. *Social Science and Medicine* 1999; 49: 1571-1598
  95. Sheldon D.G., Lee F.T., Neil N.J., Ryan J.R.Jr : Surgical treatment of hyperparathyroidism improves health related quality of life. *Archives of Surgery* 2002; 137: 1022-1028
  96. Silverberg S.J., Gartenberg F., Jacobs T.P., Shane E., Siris E., Staron R.B., McMahon D.J., and Bilezikian J.P.: Increased bone mineral density after parathyroidectomy in pHPT. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1995; 80: 729-734.
  97. Skogseid B., Rastad J., Gobl A., Larsson C., Backlin K., Juhlin C., Akerstrom G., Öberg K.: Adrenal lesion in multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1995; 118: 1077-82
  98. Statistisches Bundesamt: *Mikrozensus – Fragen zur Gesundheit: Körpermaße der Bevölkerung*. 2005

99. Stromsvik N., Nordin K., Berglund G., Engebretsen L.F., Hansson M.G., Gjengedal E.: Living with Multiple Endocrine Neoplasia type 1: Decent care-insufficient medical and genetic information – A Quality of life study of MEN 1 patients in a swedish hospital. *Journal of Genetic Counseling* 2007; 16: 105-117
100. Sundaram V, Schuster DP, Falko JM.: Unusual manifestations of cushing's syndrome in a multiple endocrine neoplasia type 1 kindred. *Endocrine Practice*. 1998; 4: 190-4
101. Takagi J., Otake K., Morishita M., Kato H., Nakao N., Yoshikawa K., Ikeda H., Hirooka Y., Hattori Y., Larsson C., Nogimori T.: Multiple endocrine neoplasia type 1 and Cushing's syndrome due to an aggressive ACTH producing thymic carcinoid. *Internal Medicine (Tokyo,Japan)*. 2006;45:81-6.
102. Tauchmanova L., Pivonello R., Di Somma C., Rossi R, De Martino MC, Camera L, Klain M, Salvatore M, Lombardi G, Colao A.: Bone demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess: role of disease etiology and gonadal status. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91:1779–178
103. Teh B.T.: Multiple endocrine neoplasia. *Journal of Internal Medicine* 2003; 253: 588-589
104. Thorner M.O., Vance M.L., Horvath Eva Kovacs K.: *Williams Textbook of Endocrinology*. W.B. Saunders Company Philadelphia 1992; 8. Auflage: 224-244
105. Tonelli F., Marcucci T., Fratini G., Tommasi M.S., Falchetti A., Brandi M.L.: Is total parathyroidectomy the treatment of choice for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1? *Annals of Surgery* 2007; 246: 1075-1082
106. Trouillas J., Labat-Moleur F., Sturm N., Kujas M., Heymann M.F., Figarella-Branger D., Patey M., Mazucca M., Decullier E., Vergès B., Chabre O., Calender A.; Groupe d'études des Tumeurs Endocrines.: Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrom (MEN1): A Case-Control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. *American Journal of Pathology* 2008; 32: 534-543
107. Trump D., Faren B., Wooding C., Pang J.T., Besser G.M., Buchanan K.D., Edwards C.R., Heath D.A., Jackson C.E., Jansen S., Lips K., Monson J.P., O'Halloran D., Sampson J., Shalet S.M., Wheeler M.H., Zink A., Thakker R.V.: Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1. *The Quarterly Journal of Medicine* 1996; 89: 653-669

108. Van der Klaauw A.A., Kars M., Biermasz N.R., Roelfsema F., Dekkers O.M., Corssmit E.P., van Aken M.O., Havekes B., Pereira A.M., Pijl H., Smit J.W., Romijn J.A.: Disease-specific impairments in quality of life during long-term follow up of patients with different pituitary adenomas. *Clinical Endocrinology* 2008; 69: 775-784
109. Van der Walde L.H., Liu I.A., O'Connell T.X., Haigh P.I.: The effect of parathyroidectomy on bone fracture risk in patients with primary hyperparathyroidism. *Archives of Surgery* 2006; 141: 885-891
110. Van't Spijker A., Trijsburg R.W., Duivenvoorden H.J.: Psychological sequelae of cancer diagnosis: A meta-analytical review of 58 studies after 1980. *Psychosomatic Medicine* 1997; 59: 280-293
111. Vergès B, Boureille F, Goudet P. Murat A., Beckers A., Sassolas G., Cougard P., Chambe B., Montvernay C., Calender A.: Pituitary disease in MEN type 1 : data from the France – Belgium MEN1 multicenter study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 87:457-65
112. Verhelst J., Abs R., Maiter D., van den Bruel A., Vandeweghe M., Velkeniers B., Mockel J., Lamberigts G., Petrossians P., Coremans P., Mahler C., Stevenaert A., Verlooy J., Raftopoulos C., Beckers A.: Cabergoline in the treatment of Hyperprolaktinemia: A study in 455 Patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999; 84: 2518-2522
113. Vestergaard P., Mollerup C.L., Frøkjaer V.G., Christiansen P.M., Blichert-Toft M., Mosekilde L.: Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *British Medical Journal* 2000; 321: 598-602
114. Vierimaa O., Ebeling T.M.L., Kytölä S., Bloigu R., Eloranta E., Salmi J., Korpi-Hyövälti E., Niskanen L., Orvola A., Elovaara E., Gynther A., Sane T., Välimäki M., Ignatius J., Leisti J., Salmela P.I.: Multiple endocrine neoplasia type 1 in northern Finland; clinical features and genotype-phenotype correlation. *European Journal of Endocrinology* 2007; 157: 285-294
115. WHO (World Health Organization): Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 1994; 843
116. WHO (World Health Organization): Study Protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Quality of Life Research* 1993; 2: 153-159
117. WHO (World Health Organization): Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 2000; 894

118. Williams G.H., Dluhy R.G.: Erkrankung der Nebennierenrinde. Harrisons Innere Medizin. ABW Wissenschaftsverlag GmbH Berlin 2005; 16.Auflage: Band 2: 2289-2295
119. Woodhouse L.J., Mukherjee A., Shalet S.M., Ezzat S.: The Influence of growth hormone status on physical impairments, functional limitations, and health related quality of life in adults. Endocrine Reviews 2006; 27: 287-317
120. Wüster C., Härle U., Rehn U., Müller C., Knauf K., Köppler D., Schwabe C., Ziegler R.: Benefits of growth hormone treatment on bone metabolism, bone density and bone strength in growth hormone deficiency and osteoporosis. Growth Hormone and IGF Research 1998; 8: 87-94
121. You Y.N., Thompson G.B., Young W.F. Jr, Larson D., Farley D.R., Richards M., Grant C.S.: Pancreatoduodenal surgery in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: Operative outcomes, long-term function, and quality of life. Surgery 2007; 142: 829-836

## Anhang

### Nottingham Health Profile

Die 38 Aussagen des Nottingham Heath Profile wurden mit „ja“ trifft zu oder „nein“ trifft nicht zu bewertet. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Fragen des Nottingham health profile, die Zugehörigkeit zur jeweiligen Skala, die Gewichtung der Frage und den Anteil an Patienten in Prozent, die die jeweilige Frage mit „ja“ als zutreffend angekreuzt haben. Die Fragen sind in der folgenden Tabelle in der Reihenfolge der Häufigkeit, mit der sie als zutreffend angekreuzt wurden, angegeben.

**Fragen des Nottingham health profile, Zugehörigkeit zur jeweiligen Skala, Gewichtung der Frage und Anteil an Patienten, die die jeweilige Frage mit „ja“ als zutreffend angekreuzt haben in Prozent.**

Nr.	Aussage	Skala	Gewicht	„Ja“
4	Ich fühle mich niedergeschlagen	ER	10,47	48%
26	Meine Energie lässt schnell nach	EL	24	48%
13	Ich wache in den frühen Morgenstunden vorzeitig auf	S	12,57	39%
6	Ich fühle mich gereizt	ER	7,22	35%
1	Ich bin andauernd müde	EL	39,2	30%
2	Ich habe nachts Schmerzen	P	12,9	26%
20	Mir reißt in letzter Zeit oft der Geduldsfaden	ER	9,76	26%
27	Es fällt mir schwer, lange zu stehen	PA	11,2	26%
31	Sorgen halten mich nachts wach	ER	13,95	26%
11	Alles strengt mich an	EL	36,8	22%
29	Ich brauche lange zum Einschlafen	S	16,1	22%
33	Ich schlafe nachts schlecht	S	21,7	22%
23	Ich habe Schmerzen, wenn ich stehe	P	8,96	17%
5	Ich finde es schmerzhaft, meine Körperposition zu ändern	P	9,99	13%
15	Es fällt mir schwer, zu anderen Menschen Kontakt aufzunehmen	SI	19,36	13%
28	Ich habe ständig Schmerzen	P	20,86	13%
38	Ich habe Schmerzen, wenn ich sitze	P	10,49	13%
7	Ich fühle mich einsam	SI	22,01	9%
9	Ich habe unerträgliche Schmerzen	P	19,74	9%
18	Ich habe Schwierigkeiten, Treppen oder Stufen hinauf- und hinunterzugehen	PA	10,79	9%
19	Es fällt mir schwer, mich zu strecken und nach Gegenständen zu greifen	PA	9,3	9%
16	Ich habe Schmerzen beim Gehen	P	11,22	9%
22	Ich habe das Gefühl, die Kontrolle zu verlieren	ER	13,99	9%
30	Ich habe das Gefühl, für andere Menschen eine Last zu sein	SI	22,53	9%
32	Ich fühle, dass das Leben nicht lebenswert ist	ER	16,21	9%
35	Ich habe Schmerzen, wenn ich Treppen oder Stufen hinauf- und hinabgehe	P	5,83	9%
3	Ich nehme Tabletten, um schlafen zu können	S	22,37	4%

## Anhang

10	Es fällt mir schwer, mich zu bücken	PA	10,57	4%
14	Ich habe vergessen, wie es ist, Freude zu empfinden	ER	9,31	4%
17	Die Tage ziehen sich hin	ER	7,08	4%
21	Ich liege nachts die meiste Zeit wach	S	27,26	4%
24	Ich fühle, dass ich niemandem nahestehe	SI	20,13	4%
25	Es fällt mir schwer, mich selbst anzuziehen	PA	12,61	4%
36	Ich wache deprimiert auf	ER	12,01	4%
37	Es fällt mir schwer, mit anderen Menschen auszukommen	SI	15,97	4%
8	Ich kann mich nur innerhalb des Hauses bewegen	PA	11,54	0%
12	Ich kann überhaupt nicht gehen	PA	21,3	0%
34	Ich brauche Hilfe, wenn ich mich außer Haus bewegen will	PA	12,69	0%

EL = energy level / Energieverlust

P = pain / Schmerz

ER = emotional reaction / emotionale Reaktion

S = sleep / Schlafprobleme

SI = social isolation / soziale Isolation

PA = physical abilities / Mobilitätsverlust

## Ergebnisse der einzelnen Patienten für die Skalen des Nottingham Health Profile:

Ergebnisse der einzelnen Patienten für die einzelnen Skalen des NHP.

Patient	Energie-verlust	Schmerz	Emotionale Reaktion	Schlaf-probleme	Soziale Isolation	Mobilitäts-verlust
1	100,00	100,00	62,47	100,00	22,53	54,47
2	0,00	0,00	0,00	12,57	0,00	0,00
3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00	12,57	0,00	0,00
5	60,80	21,87	17,69	0,00	22,53	11,20
6	24,00	0,00	50,53	50,37	22,01	0,00
7	0,00	0,00	0,00	12,57	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	100,00	0,00	39,46	0,00	35,33	0,00
10	63,20	12,91	17,69	21,70	0,00	0,00
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
12	100,00	62,47	20,23	0,00	0,00	11,20
13	60,80	0,00	40,63	12,57	0,00	11,20
14	24,00	0,00	10,47	12,57	0,00	0,00
15	63,20	0,00	24,42	0,00	0,00	0,00
16	0,00	0,00	0,00	28,67	0,00	0,00
17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
18	0,00	74,43	0,00	37,80	0,00	0,00
19	39,20	0,00	0,00	0,00	19,36	0,00
20	63,20	39,22	41,44	12,57	0,00	31,29
21	24,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
22	0,00	0,00	57,61	37,80	61,50	0,00
23	0,00	0,00	21,17	0,00	0,00	11,20



## QoL-AGHDA

Die 25 Aussagen des QoL-AGHDA wurden mit „ja“ trifft zu oder „nein“ trifft nicht zu bewertet. In der rechten Spalte wird der Anteil an Patienten in Prozent angegeben, die die jeweilige Aussage mit „ja“ als zutreffend beurteilt haben. Die Aussagen sind in der folgenden Tabelle in der Reihenfolge der Häufigkeit, mit der sie als zutreffend angekreuzt wurden, angegeben.

**Aussagen des QoL-AGHDA und Anteil an Patienten in Prozent, die der Aussage mit „ja“ zugestimmt haben.**

Nr.	Aussage	„ja“
15	Manchmal fühle ich mich sehr niedergeschlagen.	57%
11	Ich bin oft sehr angespannt.	52%
25	Mein Gedächtnis lässt mich oft im Stich.	48%
4	Ich muss Dinge mehrmals lesen, bevor ich sie mir merken kann.	48%
14	Ich fühle mich selbst dann erschöpft, wenn ich nichts getan habe.	39%
8	Ich vergesse oft, was ich eigentlich sagen wollte.	35%
19	Ich vergesse oft, was andere mir gesagt haben.	30%
21	Ich lasse mich leicht durch andere verärgern.	30%
22	Ich fühle mich oft zu müde, das zu erledigen, was ich eigentlich tun müsste.	30%
13	Es fällt mir schwer, unter Leute zu gehen.	26%
2	Ich habe das dringende Bedürfnis, tagsüber zu schlafen.	22%
5	Es fällt mir schwer, Freundschaften zu schließen.	22%
9	Es fehlt mir an Selbstvertrauen.	22%
17	Ich vermeide es, mit Leuten zusammen zu sein, die ich nicht kenne.	17%
23	Ich muss mich zwingen, alle notwendigen Dinge zu erledigen.	17%
1	Ich habe Mühe, Arbeiten zu Ende zu führen.	13%
10	Ich muss mich dazu zwingen, Aufgaben zu erledigen.	13%
12	Ich habe das Gefühl, andere hängen zu lassen.	13%
18	Ich habe das Gefühl, dass ich anderen zur Last falle.	13%
20	Es fällt mir schwer, voranzuplanen.	13%
3	Ich fühle mich oft einsam, selbst wenn ich mit anderen zusammen bin.	9%
7	Ich habe Schwierigkeiten, meine Gefühle zu beherrschen.	9%
24	Ich muss mich oft zwingen, wach zu bleiben.	9%
6	Es kostet mich viel Mühe, selbst einfache Aufgaben zu erledigen.	4%
16	Ich vermeide es nach Möglichkeit, Verantwortung zu übernehmen.	4%

Moock et al. untersuchten mit dem QoL-AGHDA die Lebensqualität von 651 erwachsenen KIMS Patienten mit Wachstumshormonmangel und verglichen diese mit den Werten von 2734 Personen der Allgemeinbevölkerung aus Pommern. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Mittelwerte (Mean), Standardabweichung (SD) und Mediane der KIMS Patienten, der Personen aus der Allgemeinbevölkerung und der MEN1-Patienten der vorliegenden Studie. Zum einen unterteilt in Altersgruppen und Geschlecht, zum anderen in der Gesamtsumme [Moock et al. 2008].

**QoL-AGHDA Scores der KIMS Patienten vor Beginn einer GH-Therapie, und der Allgemeinbevölkerung (jeweils aus der Studie von Moock et al. 2008) und der MEN1-Patienten der vorliegenden Studie.**

Sex	Age	KIMS patients				General population				MEN1 patients			
		Mean	SD	Median	n	Mean	SD	Median	n	Mean	SD	Median	n
men	20	8,2	6,8	4,5	75	4,0	4,8	2,5	126	6,0	0,0	6,0	1
	30	8,0	6,6	8,0	76	3,6	4,3	2,0	215	6,8	4,4	7,5	4
	40	9,8	7,7	9,0	69	3,9	4,8	2,0	242	4,0	4,6	3,0	3
	50	9,1	6,5	9,5	96	3,7	4,7	2,0	268	4,8	5,3	3,5	4
	60+	8,5	6,6	7,5	47	5,5	5,5	4,0	408	0,0	0,0	0,0	1
	total	8,7	6,8	9,0	363	4,3	5,0	3,0	1259	4,9	4,3	5,0	13
women	20	6,6	5,8	4,5	33	4,1	4,8	2,0	208	0,0	0,0	0,0	1
	30	8,5	7,0	8,0	68	3,7	4,7	2,0	287	11,0	0,0	11,0	1
	40	9,9	6,9	9,0	77	4,3	5,2	3,0	283	5,7	9,0	1,0	3
	50	10,6	6,0	9,5	63	3,9	4,8	2,0	314	10,3	4,6	13,0	3
	60+	8,9	7,3	7,5	47	6,1	5,9	4,0	383	7,0	1,4	7,0	2
	total	9,2	6,8	9,0	288	4,5	5,3	3,0	1475	7,3	5,9	7,0	10
total		8,9	6,8	8,0	651	4,5	5,1	3,0	2734	6,0	5,1	6,0	23

## EORTC QLQ-C30

Die folgenden Fragen wurden mit einer von 4 Antwortmöglichkeiten angekreuzt:

(1) „Überhaupt nicht“, (2) „Wenig“, (3) „Mäßig“ (4) „Sehr“.

Fragen des EORTC QLQ-C30 und ihre zugehörigen Skalen.

Nr.	Frage	Skala
1	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?	PL
2	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <i>längeren</i> Spaziergang zu machen?	PL
3	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	PL
4	Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	PL
5	Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	PL

### Während der letzten Woche:

6	Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	BH
7	Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	BH
8	Waren Sie kurzatmig?	DY
9	Hatten Sie Schmerzen?	SC
10	Mussten Sie sich ausruhen?	MÜ
11	Hatten Sie Schlafstörungen?	SL
12	Fühlten Sie sich schwach?	MÜ
13	Hatten Sie Appetitmangel?	AP
14	War Ihnen übel?	ÜE
15	Habe Sie erbrochen?	ÜE
16	Hatten Sie Verstopfung?	OB
17	Hatten Sie Durchfall?	DI
18	Waren Sie müde?	MÜ
19	Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	SC
20	Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitungslesen oder das Fernsehen?	EK
21	Fühlten Sie sich angespannt?	EB
22	Haben Sie sich Sorgen gemacht?	EB
23	Waren Sie reizbar?	EB
24	Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	EB
25	Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	EK
26	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	FU
27	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	FU
28	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	FP

PL = Physische Leistungsfähigkeit

DY = Dyspnoe

BH = Beruf und Haushalt

SL = Schlaflosigkeit

AP = Appetit

EB = Emotionales Befinden

FU = Familie/ Unternehmungen

OB = Obstipation

SC = Schmerz

FP = Finanzielle Probleme

DI = Diarrhoe

ÜE = Übelkeit und Erbrechen

MÜ = Müdigkeit

EK = Erinnerung und Konzentration

Bei den folgenden zwei Fragen zur globalen Skala der Lebensqualität und zur globalen Skala des Gesundheitszustandes musste eine Zahl zwischen 1 und 7 angekreuzt werden, die am besten zutrifft. Hierbei steht 1 für „*sehr schlecht*“ und 7 für „*ausgezeichnet*“:

**Globale Skala der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes.**

- 29 Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?
- 30 Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

**Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 der einzelnen Patienten im Vergleich zu geschlechts- und altersspezifischen Normwerten der Allgemeinbevölkerung:**

**Männer, Altersgruppe 1: 14 - 29 Jahre.**

	Mean	-1SD	-2SD	Pat.22	
Physical	97,93	91,05	84,27	100,00	1
Role	95,86	83,08	70,30	100,00	1
Emotional	86,82	70,75	54,68	25,00	3
Cognitive	97,28	88,92	80,56	66,67	3
Social	98,23	90,86	83,49	16,67	3
GlobalQoL	83,33	64,78	46,23	58,33	2
		+1SD	+2SD		
Fatigue	6,86	19,71	32,56	22,22	2
Nausea/Vo	1,3	9,03	16,76	0,00	1
Pain	3,66	15,46	27,26	0,00	1
Dyspnoea	0,95	6,50	12,05	0,00	1
Insomnia	3,55	17,75	21,30	66,67	3
Appetite	2,60	15,86	29,12	0,00	1
Constipation	0,71	6,97	13,26	0,00	1
Diarrhoea	1,65	10,84	20,03	0,00	1
Financial	0,47	4,43	8,39	0,00	1

Bewertung: 1 = unauffällig; 2 = Grauzone; 3 = auffällig

**Männer, Altersgruppe 2: 30 - 39 Jahre.**

	Mean	-1SD	-2SD	Pat.5	Pat.6	Pat.17	Pat.19	
Physical	98,25	92,41	86,57	50,00	3 33,33	3 100,00	1 100,00	1
Role	96,45	81,84	67,23	50,00	3 33,33	3 100,00	1 100,00	1
Emotional	82,45	62,74	43,03	50,00	2 25,00	3 100,00	1 91,67	1
Cognitive	95,98	85,09	74,20	50,00	3 33,33	3 100,00	1 100,00	1
Social	96,45	82,97	69,49	50,00	3 0,00	3 100,00	1 83,33	1
GlobalQoL	79,85	59,85	39,85	25,00	3 25,00	3 83,33	1 66,67	2
		+1SD	+2SD					
Fatigue	8,51	24,15	39,79	55,56	3 55,56	3 0,00	1 44,44	3
Nausea/Vo	1,77	8,29	14,81	16,67	3 16,67	3 0,00	1 0,00	1
Pain	4,37	16,26	28,15	100,00	3 66,67	3 0,00	1 0,00	1
Dyspnoea	1,18	7,37	13,56	33,33	3 66,67	3 0,00	1 0,00	1
Insomnia	5,91	21,99	38,07	66,67	3 66,67	3 0,00	1 0,00	1
Appetite	2,36	11,83	21,30	66,67	3 33,33	3 0,00	1 0,00	1
Constipation	0,95	6,5	12,05	66,67	3 100,00	3 0,00	1 0,00	1
Diarrhoea	1,65	9,94	18,23	0,00	1 0,00	1 0,00	1 0,00	1
Financial	3,31	18,38	33,45	66,67	3 66,67	3 0,00	1 0,00	1

Bewertung: 1 = unauffällig; 2 = Grauzone; 3 = auffällig

**Männer, Altersgruppe 3: 40 - 49 Jahre.**

	Mean	-1SD	-2SD	Pat.3		Pat.10		Pat. 15	
Physical	95,75	86,30	76,85	100,00	1	83,33	2	100,00	1
Role	92,21	75,39	58,57	100,00	1	83,33	1	100,00	1
Emotional	80,98	62,23	43,71	100,00	1	50,00	2	83,33	1
Cognitive	95,61	84,80	73,99	100,00	1	50,00	3	83,33	2
Social	95,07	80,87	66,67	100,00	1	83,33	1	100,00	1
GlobalQoL	74,34	52,40	30,46	83,33	1	83,33	1	50,00	2
		+1SD	+2SD						
Fatigue	9,65	24,49	39,33	0,00	1	44,44	3	66,67	3
Nausea/Vo	1,64	8,49	15,34	0,00	1	0,00	1	0,00	1
Pain	8,99	27,48	45,97	0,00	1	16,67	1	0,00	1
Dyspnoea	2,41	13,98	25,55	0,00	1	33,33	3	0,00	1
Insomnia	9,65	29,07	48,49	0,00	1	66,67	3	0,00	1
Appetite	3,07	15,41	27,75	0,00	1	0,00	1	0,00	1
Constipation	0,66	5,31	9,96	0,00	1	0,00	1	33,33	3
Diarrhoea	3,73	16,77	29,81	0,00	1	33,33	3	33,33	3
Financial	3,29	15,27	27,25	0,00	1	33,33	3	0,00	1

Bewertung: 1 = unauffällig; 2 = Grauzone; 3 = auffällig

**Männer, Altersgruppe 4: 50 - 59 Jahre.**

	Mean	-1SD	-2SD	Pat.9		Pat.14		Pat.16		Pat.18		Pat.23	
Physical	92,94	78,25	63,56	66,67	2	66,67	2	100,00	1	83,33	1	66,67	2
Role	89,38	66,67	43,90	66,67	2	66,67	2	100,00	1	83,33	1	66,67	2
Emotional	79,27	60,32	41,37	0,00	3	50,00	2	100,00	1	100,00	1	41,67	2
Cognitive	92,96	78,77	64,58	16,67	3	83,33	1	100,00	1	100,00	1	100,00	1
Social	90,58	71,22	51,86	16,67	3	66,67	2	100,00	1	100,00	1	50,00	3
GlobalQoL	71,43	50,03	28,63	33,33	2	41,67	2	75,00	1	33,33	2	50,00	2
		+1SD	+2SD										
Fatigue	14,75	36,00	57,25	55,56	2	44,44	2	0,00	1	0,00	1	44,44	2
Nausea/Vo	1,79	9,54	17,29	0,00	1	16,67	2	0,00	1	0,00	1	0,00	1
Pain	14,88	40,35	65,82	66,67	3	16,67	1	0,00	1	33,33	1	0,00	1
Dyspnoea	6,94	26,19	45,44	0,00	1	33,33	2	0,00	1	0,00	1	33,33	2
Insomnia	14,48	39,66	64,84	0,00	1	0,00	1	33,33	1	33,33	1	33,33	1
Appetite	4,17	17,91	31,65	0,00	1	0,00	1	0,00	1	0,00	1	0,00	1
Constipation	2,98	15,53	28,08	0,00	1	0,00	1	0,00	1	0,00	1	0,00	1
Diarrhoea	3,37	14,70	26,03	0,00	1	0,00	1	0,00	1	0,00	1	66,67	3
Financial	6,15	26,34	46,53	33,33	2	33,33	2	0,00	1	0,00	1	0,00	1

Bewertung: 1 = unauffällig; 2 = Grauzone; 3 = auffällig

**Männer, Altersgruppe 5: 60-69 Jahre.**

	Mean	-1SD	-2SD	Pat.4	
Physical	86,46	67,72	49,98	66,67	2
Role	84,54	60,04	35,54	66,67	1
Emotional	80,53	60,65	40,77	100,00	1
Cognitive	88,34	70,16	51,98	100,00	1
Social	86,70	63,53	40,36	66,67	1
GlobalQoL	65,59	43,99	22,39	100,00	1
		+1SD	+2SD		
Fatigue	18,60	39,97	61,34	0,00	1
Nausea/Vo	2,25	10,27	18,29	0,00	1
Pain	20,29	46,72	73,15	0,00	1
Dyspnoea	12,16	35,35	58,09	0,00	1
Insomnia	19,52	47,04	74,56	0,00	1
Appetite	6,22	23,45	40,68	0,00	1
Constipation	3,45	58,14	72,15	0,00	1
Diarrhoea	2,07	11,47	20,87	0,00	1
Financial	10,19	53,49	75,92	0,00	1

Bewertung: 1 = unauffällig; 2 = Grauzone; 3 = auffällig

**Frauen, Altersgruppe 2: 30-39 Jahre.**

	Mean	-1SD	-2SD	Pat.1	
Physical	96,19	87,08	77,97	0,00	3
Role	92,64	73,79	54,94	0,00	3
Emotional	77,40	57,19	36,98	25,00	3
Cognitive	94,07	78,66	63,25	16,67	3
Social	91,82	72,94	54,06	50,00	3
GlobalQoL	77,36	58,49	39,61	25,00	3
		+1SD	+2SD		
Fatigue	13,76	34,18	54,60	66,67	3
Nausea/Vo	3,98	16,68	29,38	0,00	1
Pain	9,38	29,14	48,9	83,33	3
Dyspnoea	3,45	16,64	29,83	100,00	3
Insomnia	9,16	29,74	50,32	66,67	3
Appetite	4,80	19,23	33,66	66,67	3
Constipation	1,80	11,14	20,48	66,67	3
Diarrhoea	3,75	17,96	32,17	0,00	1
Financial	5,11	23,44	41,77	66,67	3

Bewertung: 1 = unauffällig; 2 = Grauzone; 3 = auffällig

**Frauen, Altersgruppe 3: 40 - 49 Jahre.**

	Mean	-1SD	-2SD	Pat.2		Pat.8		Pat. 21	
Physical	93,09	80,36	67,63	83,33	1	83,33	1	33,33	3
Role	89,35	68,40	47,45	83,33	1	83,33	1	33,33	3
Emotional	76,48	54,60	32,72	91,67	1	75,00	2	83,33	1
Cognitive	92,84	77,51	62,18	100,00	1	100,00	1	33,33	3
Social	91,27	72,32	53,37	66,67	2	100,00	1	33,33	3
GlobalQoL	70,24	47,24	24,24	91,67	1	66,67	1	66,67	1
		+1SD	+2SD						
Fatigue	15,53	36,01	56,49	0,00	1	44,44	2	66,67	3
Nausea/Vo	2,79	14,04	25,29	0,00	1	0,00	1	16,67	2
Pain	13,70	38,71	63,72	0,00	1	16,67	1	0,00	1
Dyspnoea	5,58	20,61	35,64	0,00	1	0,00	1	0,00	1
Insomnia	13,61	37,81	62,01	0,00	1	0,00	1	0,00	1
Appetite	2,97	15,65	28,33	0,00	1	33,33	3	0,00	1
Constipation	2,44	14,52	26,60	0,00	1	0,00	1	66,67	3
Diarrhoea	2,79	14,80	26,81	0,00	1	0,00	1	0,00	1
Financial	5,24	23,54	41,84	0,00	1	0,00	1	100,00	3

Bewertung: 1 = unauffällig; 2 = Grauzone; 3 = auffällig

**Frauen, Altersgruppe 4: 50 - 59 Jahre**

	Mean	-1SD	-2SD	Pat.12		Pat.18		Pat. 20	
Physical	91,21	76,46	61,71	0,00	3	83,33	1	100,00	1
Role	90,02	68,43	46,84	0,00	3	83,33	1	100,00	1
Emotional	77,47	54,36	31,25	66,67	1	100,00	1	50,00	2
Cognitive	92,58	76,29	60,00	100,00	1	100,00	1	16,67	3
Social	90,93	70,08	49,23	16,67	3	100,00	1	100,00	1
GlobalQoL	70,05	49,71	29,37	83,33	1	33,33	2	50,00	1
		+1SD	+2SD						
Fatigue	15,63	37,32	59,01	88,89	3	0,00	1	88,89	3
Nausea/Vo	1,83	7,87	13,91	33,33	3	0,00	1	66,67	3
Pain	15,93	39,68	63,43	66,67	3	33,33	2	66,67	3
Dyspnoea	7,69	27,56	47,43	100,00	3	0,00	1	66,67	3
Insomnia	18,13	47,15	76,17	0,00	1	33,33	1	33,33	1
Appetite	4,58	18,93	33,28	66,67	3	0,00	1	33,33	3
Constipation	4,95	21,57	38,19	100,00	3	0,00	1	0,00	1
Diarrhoea	1,47	9,93	18,39	100,00	3	0,00	1	100,00	3
Financial	6,04	25,39	44,74	0,00	1	0,00	1	0,00	1

Bewertung: 1 = unauffällig; 2 = Grauzone; 3 = auffällig

**Frauen, Altersgruppe 5: 60 - 69 Jahre.**

	Mean	-1SD	-2SD	Pat.7		Pat.13	
Physical	83,79	65,77	47,75	100,00	1	100,00	1
Role	82,15	57,21	32,27	100,00	1	100,00	1
Emotional	75,89	54,99	34,09	91,67	1	66,67	1
Cognitive	88,75	70,88	53,01	83,33	1	100,00	1
Social	90,95	72,78	54,61	100,00	1	100,00	1
GlobalQoL	62,56	43,37	24,18	66,67	1	83,33	1
		+1SD	+2SD				
Fatigue	22,96	43,93	64,90	11,11	1	22,22	1
Nausea/Vo	2,79	11,97	21,15	0,00	1	0,00	1
Pain	23,86	49,68	75,50	0,00	1	0,00	1
Dyspnoea	11,68	36,29	60,90	0,00	1	33,33	1
Insomnia	29,78	61,61	93,44	33,33	1	33,33	1
Appetite	6,60	23,98	41,36	0,00	1	0,00	1
Constipation	6,26	25,02	43,78	0,00	1	0,00	1
Diarrhoea	2,20	12,89	23,58	0,00	1	33,33	3
Financial	6,60	24,62	42,64	0,00	1	0,00	1

Bewertung: 1 = unauffällig; 2 = Grauzone; 3 = auffällig

## Primärer Hyperparathyreoidismus: Operationsverfahren, Rezidivrate und Hypoparathyreoidismus

Operationsverfahren der primären Operation, Komplikation nach Operation, Einteilung in kontrollierten und unkontrollierten pHPT und Operationsverfahren der Reoperation der an der Studie teilnehmenden MEN 1-Patienten.

Pat	OP	Komplikation	Rezidiv	pHPT	Re-OP
1	< 3 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	Rezidiv *	RePTX > 36 M.	kontrollierter pHPT	tPTX
2	< 3 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	Rezidiv	RePTX > 36 M.	kontrollierter pHPT	tPTX
3	stPTX	Rezidiv	RePTX < 36 M. oder keine RePTX	unkontrollierter pHPT	keine
4	PTX	Rezidiv	RePTX > 36 M.	kontrollierter pHPT	PTX
5	< 3 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	Rezidiv	RePTX < 36 M. oder keine RePTX	unkontrollierter pHPT	stPTX
6	< 3 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	Rezidiv	RePTX < 36 M. oder keine RePTX	unkontrollierter pHPT	keine
7	< 3 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	keine	PTX > 36 M. und kein Rezidiv	kontrollierter pHPT	keine
8	.	.	.	.	.
9	tPTX	keine	PTX > 36 M. und kein Rezidiv	kontrollierter pHPT	keine
10	< 3 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	Hypoparathyreoidismus	PTX < 36 M.	unkontrollierter pHPT	keine
11	tPTX	keine	PTX < 36 M.	unkontrollierter pHPT	keine
12	< 3 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	Rezidiv	RePTX > 36 M.	kontrollierter pHPT	tPTX
13	< 3 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	Rezidiv	RePTX > 36 M.	kontrollierter pHPT	stPTX
14	< 3 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	Rezidiv	RePTX > 36 M.	kontrollierter pHPT	tPTX
15	tPTX	keine	PTX < 36 M.	unkontrollierter pHPT	keine
16	tPTX	Hypoparathyreoidismus	PTX > 36 M. und kein Rezidiv	kontrollierter pHPT	Autotransplantation
17	tPTX	keine	PTX > 36 M. und kein Rezidiv	kontrollierter pHPT	keine
18	tPTX	Hypoparathyreoidismus	PTX > 36 M. und kein Rezidiv	kontrollierter pHPT	keine
19	tPTX	keine	PTX < 36 M.	unkontrollierter pHPT	keine
20	tPTX	Hypoparathyreoidismus	PTX > 36 M. und kein Rezidiv	kontrollierter pHPT	Autotransplantation
21	tPTX	Rezidiv	RePTX < 36 M. oder keine RePTX	unkontrollierter pHPT	keine
22	< 3 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	Hypoparathyreoidismus	PTX > 36 M. und kein Rezidiv	kontrollierter pHPT	keine
23	tPTX	keine	PTX > 36 M. und kein Rezidiv	kontrollierter pHPT	keine

pHPT = Primärer Hyperparathyreoidismus

tPTX = totale Parathyreidektomie +Thymektomie+Autotransplantation

stPTX = subtotale Parathyreidektomie

< 3 <sup>1</sup>/<sub>2</sub> = weniger als 3 <sup>1</sup>/<sub>2</sub>-Drüsen-Resektion

PTX = Parathyreidektomie nicht näher bezeichnet

Rezidiv = Rezidiv oder Persistenz Hyperparathyreoidismus

Rezidiv \* = Rezidiv, nach Reoperation Hypoparathyreoidismus

RePTX >36 M. = Rezidiv nach PTX, RePTX mehr als 36 Monate her

RePTX < 36 M. oder keine RePTX = Rezidiv des pHPT ohne ReOP oder ReOP weniger als 36 Monate her

PTX > 36 M. und kein Rezidiv = PTX mehr als 36 Monate her und kein Rezidiv

PTX < 36 M. = PTX weniger als 36 Monate her

Autotransplantation = Autotransplantation von kryokonserviertem Nebenschilddrüsengewebes bei Hypoparathyreoidismus



## Studienpatienten

Geschlecht, Alter, Alter bei Erstmanifestation, Form der Erstmanifestation, weitere Manifestationen und Genetik der an der Studie teilnehmenden MEN 1-Patienten.

Nr.	Geschl.	Alter	Alter bei EM	Erstmanifestation	Weitere Manifestationen im Verlauf	Genetik
1	w	32	23	pHPT	adr (Adenom)	T193I
2	w	45	24	pHPT	andere (Karzinoid der Lunge)	G1378C (W423S)
3	m	49	36	pHPT	PET (Gastrinom), andere (Karzinoid des Thymus)	nt. 1398 Del 14bp
4	m	67	30	adr (Adenom, Cushing-Syndrom)	pHPT	G1378C (W423S)
5	m	37	27	pHPT	PET (hormoninaktiv), adr (Adenom)	nt. 687 Del 1
6	m	38	32	pHPT+PIT(Prolaktinom)+PET	-	W126K
7	w	64	57	Karzinoid des Magens	pHPT	Y90X
8	w	40	36	PET (hormoninaktiv)	adr (Adenom)	L168P Ex 3
9	m	54	44	PIT (Prolaktinom)	pHPT, PET (Gastrinom), adr (Adenom)	L168P Ex 3
10	m	46	44	pHPT	PET (hormoninaktiv)	C67 ins AGCCC
11	w	23	17	PIT (Prolaktinom)	PET (hormoninaktiv)	K119X Ex 2
12	w	52	39	pHPT	PET (Gastrinom), PIT (Prolaktinom)	E116X Ex 2
13	w	60	32	pHPT	PET (hormoninaktiv)	1652-1653 ins G, E530X Ex 10
14	m	59	44	pHPT	adr (Adenom), andere (Karzinoid der Lunge)	E116X Ex 2
15	m	48	45	pHPT	PET (Gastrinom), adr (Adenom)	c. 514 ins C
16	m	54	43	PIT (Prolaktinom)	pHPT, PET (hormoninaktiv)	E116X Ex 2
17	m	35	19	PIT (Thyreotropinoma/Karzinom)	pHPT, PET (hormoninaktiv)	n/a
18	w	54	47	PIT (Prolaktinom)	pHPT, PET (hormoninaktiv), adr (Adenom)	ISV+1 G>A
19	m	30	29	pHPT	PIT (Prolaktinom), PET (hormoninaktiv)	ISV+1 G>A
20	w	50	44	pHPT	PET (Gastrinom)	427 del 6 bp
21	w	40	25	PIT (Prolaktinom)	pHPT, PET (Gastrinom + Glucagonom),	F448X Ex 9
22	m	27	18	pHPT	PET (hormoninaktiv)	E116X Ex 2
23	m	53	48	pHPT	PET (Gastrinom)	E530X Ex10

*Geschl.= Geschlecht; w= weiblich; m=männlich; EM= Erstmanifestation; pHPT=primärer Hyperparathyreoidismus; PIT=Hypophysenadenom bzw. -karzinom; adr= Nebennierenbeteiligung; PET=pankreatikoduodenaler endokriner Tumor; n/a= Daten nicht vorliegend*

## **Danksagung**

Meinen besonderen Dank möchte ich Prof. Dr. P. H. Kann aussprechen für die Überlassung dieses interessanten Themas und die hervorragende Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit.

Des Weiteren danke ich Frau Janette Kajdan für die tolle Unterstützung bei der Messung der Knochendichte und der Durchführung des Hypophysenstimulationstestes und vor allem für ihr offenes Ohr und ihre motivierenden, aufmunternden Worte.

Frau Dr. D. Ivan danke ich für ihre Hilfe bei der Auswertung des Hypophysenstimulationstestes.

Für die Unterstützung meiner Arbeit danke ich außerdem Prof. Dr. P. Langer und Dr. Waldmann aus der Klinik für Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie.

Schwester Helena aus dem Zentralen Patienten Management (ZPM) danke ich für ihre geduldige Hilfe bei der zeitlichen Koordination der durchzuführenden Untersuchungen.

Patti, ich danke Dir für Deine Unterstützung und Deine Geduld, vor allem während der “Durststrecken“ dieser Arbeit.

Meiner Familie danke ich für die Möglichkeit, mein Medizinstudium zu absolvieren und dafür, dass sie immer für mich da sind, wenn ich sie brauche!

"Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren

in Marburg:

Adamkiewicz

Basler

Baum

Becker

Cetin

Christiansen

Daut

Eilers

Feuser

Gerdes

Geus

Gotzen

Griss

Gudermann

Happle

Hofmann

Jungclas

Kann

Klenk

Koolmann

Krieg

Kroll

Lang

Mutters

Oertel

Renz

Schäfer

Schmidt

Seitz

Studer

Walter

Weihe

Wulf

In Berlin:

Abet

In Fulda:

Hellinger

Jaspersen

Spätling

In Mainz:

Jung

In Strasbourg, Frankreich:

Simon

In Kazan, Russland:

Kharitonov “